



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

---

**ESTIMULACIÓN DEL  
NERVIO VAGO,  
UNA ALTERNATIVA EN EL  
TRATAMIENTO DE LA  
EPILEPSIA REFRACTARIA**

---

**TESIS DOCTORAL**

**ANDREA NATALIA ARCOS ALGABA**

**2010**





D. Miguel Gelabert González, Profesor Titular del Departamento de Cirugía, D. Ángel Jesús Prieto González, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía y D. Julio Pardo Fernández, Profesor Asociado del Departamento de Medicina,

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral titulada “Estimulación del nervio vago, una alternativa en el tratamiento de la epilepsia refractaria” elaborada por la licenciada en Medicina y Cirugía, Dña Andrea Natalia Arcos Algaba, ha sido realizada bajo nuestra dirección, y damos nuestra conformidad para su presentación para ser juzgada y optar al Grado de Doctor.

Santiago de Compostela, a 28 de marzo del 2010.

Prof. Dr. Miguel Gelabert González

Prof. Dr. Angel Jesús Prieto González

Prof. Dr. Julio Pardo Fernández



A mis padres, por su incondicionalidad y comprensión; ellos colocaron los fundamentos para que yo haya podido llegar hasta aquí y me dan la fortaleza para seguir adelante.



En la realización de este trabajo ha participado un grupo de personas sin cuya colaboración no hubiera sido posible, a quienes quiero expresar mi agradecimiento.

Al Dr. Ángel Prieto por sus enseñanzas, entusiasmo, y su arte por hacer fácil lo difícil. El haberme introducido en el mundo de la epilepsia ha hecho posible este trabajo.

Al Dr. Miguel Gelabert, por su paciencia y apoyo, colaboración continúa, y por el rigor constante que ha demostrado desde el primer momento en este trabajo.

Al Dr. Julio Pardo por su cordialidad, y su insaciable inquietud científica. Su capacidad para guiar mis ideas ha sido de un aporte invaluable.

A la Dra. Xiana Osorio, mi siempre compañera de la epilepsia, con la que he compartido muchas horas de trabajo.

A Pilar Galloso, por su inestimable colaboración en el manejo estadístico de los datos. Por su constante disponibilidad, comprensión y ayuda.

Al Dr. Ramón Serramito, porque gracias a su ayuda y apoyo ha hecho más grata esta etapa de mi formación.

Al Dr. Allut con su dedicación y profesionalidad me guió en el ejercicio de mi profesión.

A Rosa por su colaboración y disponibilidad.

A todo el equipo de Neurocirugía por su trabajo y comprensión a lo largo de estos años.





La autora no recibió ayuda financiera de Cyberonics para este estudio y no tiene una asociación remunerativa con esta compañía.



CPC:	Crisis parcial compleja
CPG:	Crisis primariamente generalizada
CPS:	Crisis parcial simple
CSG:	Crisis secundariamente generalizada
CV:	Calidad de vida
DS:	Desviación estándar
ENV:	Estimulador del nervio vago
EE:	Estado epiléptico
EEG:	Electroencefalografía
ER:	Epilepsia refractaria
FAEs:	Fármacos antiepilépticos
GABA:	Ácido gama-aminobutírico
Hz:	Hercios
IC:	Intervalo de confianza
PEA:	Fosfoetanolamina
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
mA:	Miliamperios
min:	Minutos
μs:	Microsegundos
N:	Número de pacientes
NTS:	Núcleo del tracto solitario
p:	Nivel de significancia estadística
OR:	Odds Ratio
PET:	Tomografía por emisión de positrones
RM:	Resonancia magnética
fRM:	Resonancia magnética funcional
seg:	Segundos
SLG:	Síndrome de Lennox Gastaut
SPECT:	Tomografía computarizada por emisión de fotón simple
SUDEP:	Sudden unexplained death in epilepsy o muerte súbita e inesperada en pacientes con epilepsia
UR:	Última revisión
Vídeo-EEG:	Videoelectroencefalograma
VNS:	Vagus nerve stimulation o estimulador del nervio vago



1. INTRODUCCIÓN .....	3
1.1. Concepto, epidemiología, clasificación, diagnóstico y tratamiento farmacológico de la epilepsia .....	3
1.2. Concepto de epilepsia refractaria .....	9
1.3. Aportación de las Unidades de Cirugía de la epilepsia al tratamiento de la epilepsia refractaria .....	11
1.4. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria con el estimulador del nervio vago .....	15
1.4.1. Recuerdo histórico.....	15
1.4.2. Anatomía del nervio vago.....	17
1.4.3. Mecanismo de acción.....	19
1.4.4. Aspectos técnicos.....	23
1.4.4.1. Descripción del dispositivo .....	23
1.4.4.2. Intervención quirúrgica.....	26
1.4.4.3. Programación de parámetros de estimulación .....	29
1.4.5. Eficacia del estimulador del nervio vago .....	31
1.4.5.1. Resultados de los ensayos clínicos y otros estudios a largo plazo .....	32
1.4.5.2. Resultados en pacientes pediátricos, con síndrome de Lennox Gastaut y con antecedentes de cirugía de epilepsia.....	37
1.4.5.3. Repercusión en la calidad de vida .....	38
1.4.5.4. Modificación del tratamiento farmacológico .....	39
1.4.6. Complicaciones quirúrgicas y efectos secundarios .....	40
1.4.7. Indicaciones, contraindicaciones y cuidados especiales ..	44
1.4.8. Costes de la terapia.....	45
1.4.9. Beneficios e inconvenientes .....	46
1.4.10. Futuras aplicaciones.....	47
2. OBJETIVOS .....	51

3. PACIENTES Y MÉTODOS .....	55
3.1. Población de estudio y muestra .....	55
3.2. Criterios de inclusión.....	55
3.3. Diseño.....	55
3.4. Metodología de recogida de datos.....	55
3.5. Variables analizadas en el estudio.....	56
3.5.1. Variables preoperatorios .....	56
3.5.2. Variables de seguimiento .....	57
3.6. Metodología estadística .....	58
4. RESULTADOS.....	63
4.1. Variables preoperatorios de la muestra .....	63
4.1.1. Distribución por sexo .....	65
4.1.2. Edad de intervención.....	65
4.1.3. Duración de la epilepsia .....	66
4.1.4. Factores de riesgo de epilepsia.....	67
4.1.5. Presencia de aura .....	67
4.1.6. Presencia de retraso mental.....	68
4.1.7. Presencia de estado epiléptico.....	68
4.1.8. Tipo de crisis .....	69
4.1.9. Frecuencia basal de crisis .....	69
4.1.10. Fármacos antiepilépticos previos .....	70
4.1.11. Tipo de epilepsia .....	70
4.1.12. Localización de la descarga epiléptica .....	71
4.1.13. Presencia de descarga temporal en vídeo-EEG.....	72
4.1.14. Hallazgos en resonancia magnética.....	72
4.2. Variables de seguimiento.....	73
4.2.1. Tiempo de seguimiento .....	73
4.2.2. Respuesta a la terapia del estimulador del nervio vago ....	73
4.2.3. Análisis de la respuesta a los 6 meses y en la última revisión .....	80
4.2.4. Análisis de subgrupos .....	96
4.2.5. Complicaciones, efectos secundarios y uso del imán .....	99

5. DISCUSIÓN .....	103
5.1. Eficacia del estimulador del nervio vago .....	103
5.2. Respuesta según variables epidemiológicas y clínicas .....	104
5.3. Respuesta según características del vídeo-EEG y resonancia magnética .....	107
5.4. Respuesta en subgrupos .....	110
5.5. Otras variables analizadas.....	112
6. CONCLUSIONES .....	117
7. BIBLIOGRAFÍA .....	121





---

# INTRODUCCIÓN

---



## **1.1. Concepto, epidemiología, clasificación, diagnóstico y tratamiento farmacológico de la epilepsia**

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más prevalentes, caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más), no provocadas por ninguna causa inmediata reconocible [61]. Más recientemente, se ha definido como la presencia de al menos una crisis epiléptica, en pacientes con una alteración cerebral duradera que aumente la posibilidad de futuras crisis, asociada a trastornos neurobiológicos, cognitivos, psicológicos y sociales [64]. Sin embargo, esta propuesta de definición todavía no ha sido aceptada de forma unánime, y de cara a los estudios epidemiológicos, se sigue empleando el criterio de recurrencia de las crisis para definir la epilepsia.

La prevalencia en países desarrollados es de 8-10 casos por 1.000 habitantes/año [84]. Es decir, un 0,8-1% de la población general tendría epilepsia (a cualquier edad). La incidencia es de 40-50 casos por 100.000 habitantes/año [113]. Desde los estudios de Rochester (USA), se sabe que la curva de incidencia de la epilepsia tiene forma de U, siendo mucho más elevada en la infancia (primeros dos años) y en ancianos. Se calcula que la incidencia acumulada de epilepsia llega hasta el 3,1% a los 80 años [83].

La epilepsia no es una enfermedad única, y hay varios tipos de epilepsias. La clasificación más utilizada en la actualidad es la clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos de la ILAE de 1989 (tabla 1) [44]. Se basa en la diferenciación entre síndromes focales, relacionados con una localización específica, síndromes indeterminados, y síndromes especiales. Por otra parte, se distingue en cada grupo si los síndromes son idiopáticos (de posible causa genética), criptogénicos (de causa desconocida u oculta) o sintomáticos (relacionados con una causa conocida).

<p><b>I. Síndromes generalizados</b></p> <p>A. Idiopáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Convulsiones neonatales familiares benignas</li> <li>- Convulsiones neonatales benignas</li> <li>- Epilepsia mioclónica benigna del lactante</li> <li>- Epilepsia de ausencias infantiles</li> <li>- Epilepsia de ausencias juveniles</li> <li>- Epilepsia mioclónica juvenil</li> <li>- Epilepsia con crisis de gran mal al despertar</li> <li>- Otras epilepsias generalizadas idiopáticas</li> <li>- Epilepsias con crisis provocadas por estímulos específicos</li> </ul> <p>B. Criptogénicos o sintomáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de West</li> <li>- Síndrome de Lennox-Gastaut</li> <li>- Epilepsia con crisis mioclónicoastáticas (síndrome de Doose)</li> <li>- Epilepsia con ausencias mioclónicas</li> </ul> <p>C. Sintomáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etiología inespecífica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía mioclónica precoz</li> <li>• Encefalopatía epiléptica infantil precoz con patrón de supresión (síndrome de Ohtahara)</li> <li>• Otras epilepsias generalizadas sintomáticas</li> </ul> </li> <li>- Etiología específica <ul style="list-style-type: none"> <li>• En este apartado pueden incluirse numerosas causas metabólicas o degenerativas (p.e. epilepsias mioclónicas progresivas)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>II. Síndromes focales o relacionados con una localización</b></p> <p>A. Idiopáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsia benigna infantil con paroxismos centrotemporales</li> <li>- Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales</li> <li>- Epilepsia primaria de la lectura</li> </ul> <p>B. Criptogénicos</p> <p>C. Sintomáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsia parcial continua (síndrome de Kojewnikow)</li> <li>- Epilepsia del lóbulo temporal</li> <li>- Epilepsia del lóbulo frontal</li> <li>- Epilepsia del lóbulo parietal</li> <li>- Epilepsia del lóbulo occipital</li> </ul>
<p><b>III. Síndromes indeterminados (con crisis parciales y crisis generalizadas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crisis neonatales</li> <li>- Epilepsia mioclónica grave</li> <li>- Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño</li> <li>- Epilepsia con afasia adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)</li> </ul>
<p><b>IV. Síndromes especiales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Convulsiones febriles</li> <li>- Crisis provocadas por un factor tóxico o metabólico</li> <li>- Crisis aisladas, estado de mal aislado</li> </ul>

Tabla 1. Clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos [44].

Como se ha comentado, la epilepsia se caracteriza por la recurrencia de crisis epilépticas. La crisis epiléptica es la manifestación clínica de una descarga eléctrica neuronal brusca, anormal por su intensidad e hipsincronía. Se presenta como un fenómeno súbito y transitorio que puede incluir alteraciones en el nivel de conciencia, síntomas sensitivos, motores, autonómicos o psíquicos percibidos por el paciente o por un observador. Existen varias clasificaciones de las crisis epilépticas, aunque la más utilizada sigue siendo la propuesta por la ILAE en 1981 (tabla 2) [43]. Se basa en criterios electroclínicos y hace énfasis en la diferenciación entre crisis generalizadas frente a crisis parciales (de comienzo focal) y crisis parcial simple frente a crisis parcial compleja. Las crisis generalizadas son las que se producen de una manera bilateral, simétrica y sincrónica, y traducen una descarga generalizada de toda la corteza cerebral. Cursan con pérdida de conciencia, a excepción de las crisis mioclónicas. El electroencefalograma (EEG) crítico e intercrítico muestra paroxismos generalizados. Las crisis parciales traducen una descarga de un grupo de neuronas corticales localizadas en un área determinada. Su semiología dependerá de la funcionalidad de dicha área. El EEG crítico muestra un inicio focal, y el EEG intercrítico, anomalías focales en el área correspondiente. La diferenciación entre crisis parcial simple y crisis parcial compleja se establece en base a la preservación (crisis parcial simple) o alteración de la conciencia (crisis parcial compleja).

<p><b>I. Crisis parciales (comienzo focal)</b></p> <p>A. Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Con síntomas motores: con o sin marcha jacksoniana, movimientos versivos, posturales y fonatorios)</li><li>- Con síntomas sensitivos: somatosensitivos, visuales, auditivos, olfatorios, gustativos y vertiginosos</li><li>- Con síntomas autonómicos: incremento del peristaltismo intestinal, vómitos, incontinencia, palpitaciones, palidez, hiperemia, piloerección y midriasis</li><li>- Con síntomas psíquicos: disfasia, dismnésica (déjà vu), alteraciones cognitivas (delirio epiléptico, distorsión del tiempo), cambios afectivos (miedo, angustia), ilusiones (macropsias) y alucinaciones complejas (autoscopia, escenas)</li></ul> <p>B. Crisis parciales complejas (con alteración de la conciencia, generalmente amnesia, afasia y otras agnosias)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Inicio como crisis parcial simple seguido por alteración de la conciencia</li><li>- Con alteración de la conciencia desde el inicio</li></ul> <p>C. Crisis parciales que evolucionan a generalizadas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Parcial simple que evoluciona a generalizada</li><li>- Parcial compleja que evoluciona a generalizada</li><li>- Parcial simple con evolución a parcial compleja y a generalizada</li></ul>
<p><b>II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- No convulsivas<ul style="list-style-type: none"><li>• Crisis de ausencia típica</li><li>• Crisis de ausencia atípica</li><li>• Crisis atónicas</li></ul></li><li>- Convulsivas<ul style="list-style-type: none"><li>• Crisis mioclónicas</li><li>• Crisis clónicas</li><li>• Crisis tónicas</li><li>• Crisis tónico-clónicas</li><li>• Crisis atónicas</li></ul></li></ul>
<p><b>III. Crisis no clasificables</b></p>

Tabla 2. Clasificación internacional de las crisis epilépticas [43].

El diagnóstico de epilepsia es clínico, por lo que es esencial una correcta anamnesis y exploración física y neurológica del paciente. La anamnesis no debe limitarse al paciente ya que muchas veces hay una pérdida de conciencia, por lo que la historia clínica debe completarse con la información aportada por testigos. Es importante buscar antecedentes de traumatismo en el parto, infecciones, crisis febriles en la infancia, consumo de tóxicos o episodios similares previos y realizar una historia familiar. Hay que registrar la edad de comienzo de los episodios, duración, frecuencia, características, nivel de conciencia, secuencia clínica y circunstancias de aparición, buscar desencadenantes y evaluar síntomas postictales. En la exploración física debe prestarse atención a la presencia de rasgos dismórficos y lesiones cutáneas.

Entre las pruebas complementarias a realizar en un paciente con epilepsia, las de mayor utilidad son el electroencefalograma (EEG) y la neuroimagen (tomografía cerebral, resonancia magnética). El EEG es la técnica básica en el diagnóstico y ayuda a clasificar las crisis (parciales o generalizadas). Habitualmente, se realiza un EEG intercrítico. No hay que olvidar que un EEG normal no descarta el diagnóstico de epilepsia. Con el fin de aumentar el rendimiento diagnóstico del EEG, se aconseja realizar registros de sueño, y técnicas de activación como privación de sueño, hiperventilación forzada y estimulación lumínica intermitente. En cuanto a las técnicas de neuroimagen, la tomografía (TAC) no es de gran utilidad en el estudio de un paciente con epilepsia. Sólo es útil en pacientes con lesiones estructurales como ictus, tumores o complicaciones traumáticas intracraneales. Por eso es preferible realizar una resonancia magnética (RM), a poder ser, de alta resolución, con el fin de poder detectar posibles alteraciones estructurales relacionadas con la epilepsia. Otras técnicas de utilidad para el diagnóstico de la epilepsia, sobre todo en el estudio de pacientes con epilepsias refractarias, son el holter-EEG, el vídeo-EEG (con electrodos de superficie o con electrodos intracraneales), la espectroscopía por resonancia magnética, la resonancia magnética funcional, SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) ictal e interictal, y PET (tomografía por emisión de positrones).

El diagnóstico diferencial de la epilepsia incluye aquellos procesos caracterizados por episodios recurrentes y paroxísticos que remedan clínicamente a las crisis epilépticas, pero que no son producidos por una

hiperexcitabilidad neuronal. Incluye cuadros sincopales, cefaleas, pseudocrisis, trastornos metabólicos, vasculares, de sueño o del movimiento. Se calcula que un 20% de pacientes diagnosticados de epilepsia refractaria tienen en realidad trastornos paroxísticos no epilépticos (en muchos de ellos, pseudocrisis) [74].

La indicación del tratamiento de la epilepsia debe ser individualizada en cada paciente. Como norma general, se debe tratar a todo paciente que haya presentado crisis repetidas, excepto si se han identificado factores desencadenantes evitables (alcohol, privación de sueño). En el caso de una primera crisis no provocada, se valorará el inicio del tratamiento anticomitial (siempre consensuado con el paciente) en caso de situaciones personales del paciente (conductor, angustia a tener otro episodio por condicionamientos sociales o relacionados con su trabajo habitual) o si existe un riesgo muy alto de recurrencia de las crisis (lesión estructural en la neuroimagen, retraso mental, crisis parciales, anomalías epileptiformes en el EEG, déficit neurológico, incluyendo signos neurológicos postictales, estado epiléptico como primera manifestación de epilepsia, y antecedentes familiares de epilepsia).

En caso de precisar tratamiento, éste siempre se iniciará en forma de monoterapia [74]. La monoterapia es capaz de controlar las crisis en un 60% de los pacientes y otro 10-15% se beneficiará de la asociación de dos o más fármacos antiepilépticos. Se iniciará el tratamiento con un fármaco antiepiléptico (FAE) de primera línea con indicación en monoterapia para el tipo de crisis (parciales o generalizadas) o del síndrome epiléptico que presenta el paciente, teniendo en cuenta además, situaciones especiales del propio paciente que pueden condicionar el tipo de FAE a administrar (por sus posibles efectos secundarios que pueden contraindicar su uso en un paciente concreto, o por condiciones como edad, peso, comorbilidad, etc.). El tratamiento se inicia a dosis bajas, con incrementos progresivos cada 3-7 días hasta la dosis mínima eficaz. Si el paciente sigue presentando crisis, se aumenta la dosis hasta que se controlen las crisis o hasta la dosis máxima tolerada. Si no hay mejoría, se introduce un nuevo fármaco de primera línea, y cuando se hayan alcanzado niveles terapéuticos, se retira el primer fármaco administrado, dejando así otra vez al paciente en monoterapia. Si el nuevo fármaco no es efectivo, estará indicada la biterapia.



En la actualidad, disponemos de varios fármacos antiepilépticos, que pueden agruparse en dos grupos: FAEs clásicos (fenobarbital, fenitoína, primidona, etosuximida, benzodiazepinas, carbamazepina y valproato) y FAEs nuevos (gabapentina, lamotrigina, tiagabina, topiramato, oxcarbazepina, levetiracetam, pregabalina, zonisamida y lacosamida). La eficacia es similar en ambos tipos de fármacos, pero los nuevos FAEs presentan mejor tolerancia, menos efectos adversos y menores interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. En general, teniendo en cuenta las recomendaciones de inicio del tratamiento con fármacos de primera línea señaladas anteriormente, para las epilepsias generalizadas idiopáticas estarían indicados el valproato, la lamotrigina o el topiramato, mientras que para las epilepsias parciales, se podrían utilizar la carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato y valproato. En la actualidad no se consideran fármacos de primera línea el fenobarbital ni la primidona por sus efectos adversos cognitivos, ni la fenitoína por sus efectos adversos crónicos y su farmacocinética no lineal.

## **1.2. Concepto de epilepsia refractaria**

Aunque en la actualidad un 70% de los pacientes con epilepsia se controlan adecuadamente con tratamiento farmacológico (ya sea en mono o politerapia), todavía existe un 30% de pacientes cuyas crisis no se logran controlar con el tratamiento anticomitial (epilepsia refractaria). Este porcentaje varía entre el 25-37% en las diferentes series [118].

La epilepsia refractaria o epilepsia fármacorresistente se define como la persistencia de crisis epilépticas no provocadas, diagnosticadas con certeza, que se repiten con una frecuencia que interfiere con las actividades diarias, socio-familiares, laborales y educativas, y que provocan insatisfacción personal y disminución en la calidad de vida, a pesar de haber seguido tratamiento con dos fármacos antiepilépticos de primera elección en monoterapia y una combinación de dos fármacos antiepilépticos de primera línea a las dosis máximas toleradas, durante al menos dos años [61].

Esta refractariedad al tratamiento afecta tanto a los casos de epilepsias generalizadas (25%) como parciales (30%), y ocurre tanto en niños como en adultos [147].

En un estudio prospectivo realizado por Kwan y Bodie, de un total de 525 pacientes adultos con epilepsia, se objetivó que sólo el 14% de los pacientes que no respondió al tratamiento con un primer FAE quedó libre de crisis con monoterapia utilizando un segundo o tercer FAE, y otro 3% quedó libre de crisis tras tratamiento combinado con dos FAEs [118]. Estos resultados sugieren que la falta de eficacia a la monoterapia anticomicial inicial puede ser un indicador de epilepsia refractaria (ER).

También se ha visto que los paciente que no se controlan en los dos primeros años, tienen poca probabilidad de conseguirlo con ulteriores ensayos terapéuticos realizados durante un tiempo más prolongado [31, 181].

La ER es un trastorno neurológico crónico y discapacitante que se asocia con una morbilidad alta (por las crisis comiciales y los FAEs), una mortalidad más elevada y una calidad de vida (CV) disminuida. Su carácter progresivo condiciona un deterioro paulatino desde el punto de vista cognitivo, psicosocial y neuronal [181].

Esta enfermedad tiene una connotación psicológica y económica tanto para el paciente, como para la sociedad que tiene que sufragar los gastos que la misma supone. De hecho, a pesar de que la ER abarca sólo el 20-30% de la población con epilepsia, supone el 79% del gasto total generado por las epilepsias [22]. Además, la persona que la sufre está sometida a una gran variedad de riesgos, incluyendo accidentes y lesiones, impedimentos cognitivos y psiquiátricos. Condiciona alteraciones en la escolarización y dificultades en el trabajo, lo que genera baja autoestima, altos niveles de ansiedad y depresión, aislamiento y estigmatización social.

Gran parte de la morbilidad asociada a la epilepsia refractaria está relacionada con el consumo de fármacos antiepilépticos. Muchos de ellos tienen importantes efectos adversos sobre el sistema nervioso central como la sedación, disminución de la atención y concentración, pérdida de memoria, alteraciones en la coordinación motora y trastornos conductuales.

Algunos autores han llamado la atención sobre la mejoría global, en el nivel de alerta, memoria y estado de ánimo, que puede ser propiciado por la reducción en la dosis y el número de los FAEs [67, 193].

Aunque la terapia con la segunda generación de antiepilépticos es más segura y mejor tolerada, existen escasos datos para apoyar significativas

ventajas en la eficacia. Un meta-análisis de los FAEs de segunda generación utilizados como terapia adyuvante mostró que sólo entre 12% al 29% de los pacientes tenían una reducción mayor o igual del 50% en la frecuencia de las crisis [147].

Aproximadamente 0,5% de los embarazos ocurren en pacientes con epilepsia, y alrededor del 20% de las pacientes con epilepsia tienen edad reproductiva [181]. La teratogenicidad puede alcanzar un 10% en los embarazos expuestos a determinados FAEs [194].

En pacientes pediátricos, los efectos secundarios más nocivos son los cognitivos, acompañados en muchos casos de alteraciones en el desarrollo psicomotriz [215]. La naturaleza debilitante de la enfermedad también se ve agravada por su efecto sobre la educación y la maduración social [163].

En los pacientes de edad avanzada, aumentan el riesgo de interacciones medicamentosas, y algunos FAEs se han asociado al desarrollo de osteoporosis y de trastornos cognitivos [192].

### **1.3. Aportación de las unidades de cirugía de la epilepsia al tratamiento de la epilepsia refractaria**

En los últimos 15 años se ha producido un importante avance en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Los avances en el conocimiento de los mecanismos básicos de la generación de las crisis epilépticas, el descubrimiento de los genes responsables de determinados síndromes y enfermedades epilépticas, el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos, el avance en las técnicas de neuroimagen y el desarrollo de los programas de cirugía de epilepsia han permitido mejorar la atención que se realiza al paciente epiléptico.

Los trabajos de cirugía de la epilepsia de Horsley, a finales del siglo XIX y la introducción de la electroencefalografía en la primera mitad del siglo XX constituyen los primeros avances de la epileptología moderna. Hasta la introducción del electroencefalograma los procedimientos quirúrgicos en pacientes epilépticos se basaban únicamente en la semiología de las crisis como elemento localizador [199] y las posibilidades de tratamiento médico también eran escasas. Posteriormente entre los años 50 a 70 aparecieron

algunos de los padres de la epileptología actual, tales como Penfield y Jasper en el Neurological Institute de Montreal (Canadá) o la escuela francesa de Saint-Anne, representada por Bancaud y Tailarach, que fueron pioneros en el establecimiento de centros o unidades dedicados específicamente a la epilepsia así como en el inicio de las bases de la actual cirugía de la epilepsia. Sobre esta base en la década de los 70 las unidades de epilepsia y los programas de cirugía comenzaron a desarrollarse y extenderse, impulsados sobre todo por tres aspectos, la aparición del registro video-EEG, la mejoría en los registros intracraneales y el desarrollo de las técnicas de neuroimagen (RM, SPECT y PET cerebral). Sin embargo el desarrollo de unidades de epilepsia y por consiguiente de los programas de cirugía de epilepsia fue escaso hasta la Primera Conferencia sobre el tratamiento quirúrgico de las epilepsias, desarrollada en Palm Desert (Estados Unidos) en 1986, en la cual sólo participaron 53 centros de cirugía de epilepsia de todo el mundo. En esta reunión se sentaron las bases para el desarrollo de las unidades de epilepsia y de los programas de cirugía. Desde entonces, hubo un intenso avance en las técnicas de evaluación del paciente con epilepsia, surgieron líneas de investigación y personal en el campo de las neurociencias interesados en la materia y proliferaron los trabajos científicos sobre cirugía de la epilepsia. En este marco se desarrolló la Segunda Conferencia sobre el tratamiento quirúrgico de las epilepsias, desarrollada en Palm Desert en 1992 en la cual se habían duplicado los centros con programas de epilepsia [60].

Los avances han seguido sucediéndose desde entonces, tanto con la mejoría en las técnicas de neuroimagen como con la aparición de nuevos procedimientos quirúrgicos. En la actualidad, en la mayoría de países europeos y norteamericanos las Unidades o Centros de Epilepsia y los programas de cirugía constituyen un elemento obligado en cualquier hospital de referencia. En España las primeras unidades de epilepsia aparecen a finales de los 80 (Unidad de Epilepsia del Centro Médico Teknon de Barcelona en 1987 y la Unidad de Cirugía de Epilepsia del Hospital de La Princesa en Madrid en 1990). Desde entonces, diversas unidades han aparecido en las principales comunidades del país. Así en el momento actual Madrid, Cataluña, País Vasco, Andalucía, Navarra y Galicia cuentan al menos con una unidad de epilepsia, con un programa de cirugía asociado.

El estudio y tratamiento de los pacientes con epilepsia refractaria en las unidades de cirugía de la epilepsia ha supuesto un avance importante en el tratamiento de estos pacientes.

Aquellos pacientes con una epilepsia focal que presentan una zona epileptógena bien definida, en los cuales no es posible conseguir un control de las crisis con tratamiento médico (pacientes fármacorresistentes), pueden considerarse como candidatos a cirugía de epilepsia, tras una rigurosa valoración prequirúrgica. Los excelentes resultados de la cirugía en epilepsia han sido el elemento fundamental de su enorme desarrollo en los últimos años. En cirugía del lóbulo temporal (esclerosis temporal mesial), que representa el procedimiento quirúrgico más frecuente, se publicó recientemente un ensayo randomizado en pacientes fármacorresistentes en el que se obtuvo un porcentaje de pacientes libre de crisis de aproximadamente el 60% en la rama del tratamiento quirúrgico, frente al 8% en la rama del tratamiento médico [216]. En otros estudios, los porcentajes de curación llegan al 85% [210]. Resultados similares de porcentajes de pacientes libres de crisis se obtienen con las lesionectomías (extirpación de la lesión que origina las crisis, por ejemplo pacientes con epilepsia sintomática debida a cavernomas). Existen otros procedimientos, como la cirugía en lesiones extratemporales, donde el porcentaje de pacientes libres de crisis puede llegar al 60%, y otras técnicas de cirugía paliativa como la callosotomía o la hemisferotomía, indicadas en pacientes con crisis muy incapacitantes, donde la posibilidad de mejoría o incluso de quedar libre de crisis puede llegar al 60-70%.

En caso de pacientes con epilepsia fármaco resistente no candidatos para una cirugía resectiva, que rechazan esta opción, o que no hayan tenido beneficios con otras técnicas quirúrgicas (por ejemplo: callosotomía) se podrían beneficiar de la implantación del estimulador del nervio vagal (ENV) o Vagus nerve stimulation (VNS) en la literatura anglosajona [10, 36, 63, 143, 185].

Resulta imprescindible una evaluación prequirúrgica multidisciplinaria que permita seleccionar correctamente a los sujetos que serán sometidos a intervención quirúrgica. Como se reflejó previamente las pruebas diagnósticas básicas que permiten la identificación, localización y extensión de la zona epileptógena incluyen, una adecuada evaluación neurológica, el EEG, el vídeo-EEG, la RM y la evaluación neuropsicológica detallada.

Otras pruebas como PET, SPECT, la resonancia magnética funcional (fRM), la magnetoencefalografía (MEG), la monitorización con electrodos invasivos y otras, deben practicarse cuando no se logre determinar con exactitud la localización de la zona epileptógena [7, 146].

En algunos casos es necesaria la realización del test de Wada, que consiste en la inyección de un anestésico (amobarbital sódico) intracarotídeo tras realización de una arteriografía carotídea bilateral. Mediante esta prueba se consigue determinar la dominancia hemisférica para el lenguaje y valorar la memoria previamente a una posible resección cerebral [155].

La necesidad de esta batería de pruebas radica en que cada uno de los estudios tiene un valor independiente en la localización de la zona epileptogénica.

A su vez, a pesar de que la RM puede detectar lesiones estructurales con una alta sensibilidad no necesariamente éstas son el sitio de origen de las crisis, ya que puede ocurrir que el foco electroencefalográfico individualizado en el periodo ictal no tenga relación con la alteración hallada en las imágenes. En estas circunstancias se impone el registro intracraneal con el fin de definir el área real de descarga. Sin embargo, en la actualidad los nuevos métodos de exploración disminuyen progresivamente las indicaciones de los registros intracraneales.

De esta forma, el análisis congruente de los hallazgos clínicos, electrofisiológicos y de imagen, pueden definir con precisión un foco epileptogénico único, y se podrá proceder a la cirugía convencional. Si los resultados son contradictorios, son necesarios los estudios invasivos, y si se demuestran zonas epileptógenas con inicios múltiples o independientes, los pacientes no serán candidatos a cirugía resectiva.

## **1.4. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria con el estimulador del nervio vago**

Como se ha comentado previamente, la epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta en torno al 1% de la población general en países desarrollados. A pesar de un tratamiento farmacológico correcto, alrededor del 30% de los pacientes no van a tener un control adecuado de las crisis epilépticas o presentarán efectos secundarios que dificulten el manejo terapéutico [217]. Las alternativas en este subgrupo de pacientes fármacorresistentes incluyen los ensayos con nuevos fármacos antiepilépticos (que pueden dejar libre de crisis a un 5-7% de pacientes), la cirugía de la epilepsia (con una media de un 58% de pacientes libres de crisis, en función de la localización de la zona epileptógena), y la dieta cetógena en niños.

Según estimaciones de la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo [71], se estima que un 15% de los pacientes con epilepsia refractaria son susceptibles de cirugía de la epilepsia, y tras valoración de los mismos, de éstos, sólo un 50% son quirúrgicos. En general, la cirugía de la epilepsia es aplicable al 2-5% de todos los epilépticos [60].

Para el resto de pacientes fármacorresistentes, en los últimos años se han desarrollado diversas técnicas de neuroestimulación que incluyen la estimulación del nervio vago, la estimulación cerebral profunda, la estimulación cortical o la estimulación magnética transcraneal. De éstas, la única técnica de aprobada en Europa (desde 1994) y en Estados Unidos (desde 1997) para su uso en epilepsia refractaria es la estimulación vagal.

### **1.4.1. Recuerdo histórico**

*En la utopía de ayer, se incubó la realidad de hoy, así como en la utopía de mañana palparán nuevas realidades. Ingenieros.*

La sospecha de que la estimulación de las aferencias nerviosas puede modular la actividad epileptógena data de al menos 2000 años.

Pelops fue el primero en utilizar la palabra aura para describir las características iniciales de una crisis parcial. Posteriormente expuso una técnica usando ligaduras en las extremidades donde se creía que se iniciaban las crisis, con lo cual se abortaba la progresión de las crisis focales [176]. La

hipótesis de Pelops fue revisada por Odier [153] y por Brown Séquard que mostraron que las ligaduras eran eficaces para detener las crisis causadas por una enfermedad cerebral orgánica.

Gowers [72] publicó otras formas de estimulación sensorial a través de aferencias cutáneas y otras vías, para prevenir que las crisis se generalizaran, como por ejemplo, pinchazos en la piel o inhalación de amonio. No obstante, esto se asociaba con dolor o sensaciones no placenteras.

En el siglo XVIII, Parry atribuyó el aumento en el flujo cerebral como causa de las crisis epilépticas y de las cefaleas, por lo que realizó experimentos con la compresión manual de la carótida como para disminuir el flujo cerebral, y abortar de esta forma las convulsiones y cefaleas [161].

Al igual que Parry, el neurólogo americano James L. Corning comprobó que esta maniobra era dificultosa por la violenta contracción de los músculos cervicales producida durante las convulsiones. Por ello, en 1880, desarrolló una horquilla carotídea para lograr una compresión temporal de la carótida como tratamiento abortivo de las crisis [45]. Los efectos secundarios soportados incluían palidez facial, midriasis, ptosis, somnolencia, mareos, confusión y síncope [48].

Posteriormente diseñó una correa ajustable para producir una compresión más prolongada, durante horas o incluso días, como tratamiento profiláctico de la epilepsia [46]. A pesar de que las observaciones de Corning sugerían un descenso en la frecuencia de crisis, no llegó a publicar el número de pacientes tratados, ni el grado de respuesta alcanzado. Unos años después (1883), combinó los instrumentos de compresión carotídea con otros dispositivos para disminuir la frecuencia cardíaca y por tanto el flujo cerebral y en 1884 utilizó la compresión carotídea conjuntamente con la estimulación eléctrica transcutánea del nervio vago y simpático cervical [47]. Las fibras vagales enlentecían el ritmo cardíaco y el sistema simpático ejercía vasoconstricción periférica, limitando de esta forma el flujo sanguíneo al cerebro. Sin embargo, esta modalidad terapéutica no tuvo aceptación entre la clase médica, y cayó en el desuso [126].

A principios del siglo XX se desarrollaron diversos experimentos en animales para valorar la posible utilidad de la estimulación vagal en la epilepsia. En 1938, Bailey y Bremen [18] publicaron que la estimulación de la porción central



del nervio vago aumentaba los potenciales eléctricos en la superficie orbitaria del lóbulo frontal. Por otra parte, Dell y Olson [56, 57] señalaron que la estimulación del nervio vago evoca la actividad de ondas lentas en la amígdala y el surco entorrinal, además de la desincronización del electroencefalograma (EEG). Experimentos posteriores en gatos han demostrado que es posible eliminar por completo o reducir sensiblemente la actividad paroxística interictal con la estimulación vagal repetida [224]. En la década de los 60, Chase et al. [40, 41] señalaron la capacidad de sincronizar o desincronizar el EEG con la estimulación vagal.

La utilidad de la estimulación vagal en la epilepsia vivió un nuevo impulso en la década de los ochenta, gracias a Zabara [222], que, retomando los datos de los estudios experimentales realizados en animales, postuló que la desincronización cortical inducida por la estimulación vagal podría tener un efecto antiepiléptico tras estudiar los efectos de la estimulación vagal en crisis epilépticas inducidas químicamente en perros. Esto condujo a la realización del primer implante en seres humanos en 1988 por Penry [165], con resultados favorables. Posteriormente, estudios multicéntricos realizados en Estados Unidos y en Europa confirmaron la eficacia de la estimulación vagal en pacientes con epilepsia refractaria.

#### **1.4.2. Anatomía del nervio vago**

*Cada vez que la cirugía aborda un campo nuevo, la anatomía debe ser reconsiderada y la experiencia muestra que ella aporta precisiones que faltaban. Rene.*

##### **1.4.2.1 Origen y función**

El nervio vago se considera un nervio parasimpático, y se compone de aproximadamente un 80% fibras sensoriales aferentes [65]. Las aferencias vagales llevan la sensación visceral de la faringe, laringe, tráquea y órganos tóraco-abdominales, sensación somática de una pequeña parte de la piel del oído externo, y del gusto (receptores en la periepiglotis de la faringe) [90]. Las neuronas de estas aferencias se localizan en el ganglio yugular y nodoso, inmediatamente por debajo del foramen yugular [89]. La mayoría de estas aferencias hacen sinapsis en el núcleo dorsal de la médula, que incluye las siguientes estructuras: núcleo del tracto solitario (NTS), núcleo del tracto

espinal del trigémino, formación reticular medial, área postrema, núcleo motor dorsal del nervio vago y núcleo ambiguo [21, 103, 170]. El NTS se considera como un pequeño cerebro dentro del gran cerebro, ya que se proyecta a múltiples estructuras dentro de los hemisferios cerebrales, incluyendo núcleos del hipotálamo, tálamo, núcleo central de la amígdala, núcleo de la estría terminal, y núcleo *accumbens*. A través de estas proyecciones, el NTS puede influir directamente en las actividades del sistema motor extrapiramidal, vías ascendentes viscerales, y sistema nervioso autonómico [152, 159]. Por su conexión con la amígdala gana acceso al complejo amígdalo-hipocampal y córtex entorrinal del sistema límbico [188].

Las eferencias vagales se originan en las neuronas localizadas en el núcleo dorsal motor del vago y núcleo ambiguo. Estas eferencias hacen sinapsis en neuronas localizadas en los ganglios parasimpáticos, que se hallan cerca de los órganos diana. De esta forma, inerva los músculos estriados de la faringe y laringe, así como la mayoría de las vísceras toracoabdominales [89].

#### **1.4.2.2. Trayecto anatómico**

El nervio vago (X par craneal) es el más largo de los nervios craneales. Su nombre se deriva de la raíz latina "errante", haciendo referencia a su largo recorrido desde el tronco cerebral, a través de la región cervical, tórax y abdomen. Su origen aparente es bulbar en forma de ocho a diez filamentos entre la oliva inferior y el pedúnculo cerebeloso inferior justo por debajo del nervio glosofaríngeo (IX nervio craneal). Los filamentos del nervio se unen atravesando el espacio subaracnoideo y abandonan la cavidad craneal a través del foramen yugular [23]. Desciende en la vaina carotídea, y su curso es diferente en la región derecha e izquierda. El nervio vago derecho cruza por delante de la arteria subclavia derecha para entrar en el tórax, donde pasa medial al arco de la vena ácigos y posterior al bronquio del pulmón derecho. Se divide en numerosas ramas, que se distribuyen a los plexos cardíacos, pulmonares y del esófago. Por el contrario, el nervio vago izquierdo desciende lateralmente al arco aórtico y pasa por detrás del bronquio izquierdo. A continuación, se divide en ramas, que van a los plexos en el tórax. Los nervios vagos también son asimétricos con respecto a la inervación cardíaca. El nervio vago derecho inerva el nodo sinusal, mientras que el izquierdo inerva el nodo

auriculoventricular [23]. De esta forma, el nervio vago izquierdo lleva la mayoría de las fibras parasimpáticas que inervan los ventrículos, y el derecho la región atrial [184].

Estudios en perros han demostrado que la estimulación del nervio vago derecho produce una mayor desaceleración del corazón que del lado izquierdo [176]. Esto motiva que el sistema se implante en el nervio vago izquierdo, quedando reservada la estimulación del lado derecho a casos excepcionales en los que no se pueda realizar la implantación en el lado izquierdo.

### **1.4.3. Mecanismo de acción**

*Cuando más aprendemos lo que más aumenta no es el conocimiento, sino el misterio. Satze.*

Pese a que se ha demostrado la eficacia de la estimulación vagal en el control de las crisis epilépticas en pacientes refractarios al tratamiento médico, todavía no se conoce cuál es su mecanismo de acción. De todas formas, existen bastantes evidencias que indican que los efectos de la estimulación del nervio vago son debidos a la estimulación de las aferencias nerviosas que se proyectan a nivel cerebral, y no de su acción indirecta mediada por las fibras eferentes [59]. A nivel del cuello, el 80% de las fibras del nervio vago son aferentes, mientras que sólo el 20% son eferentes. De los diversos tipos de fibras nerviosas presentes en el nervio vago, A, B y C (amielínicas), parece que las fibras C no jugarían ningún papel en los efectos anticonvulsivantes de la estimulación vagal [115].

Aunque en animales se ha evidenciado que la estimulación vagal con corrientes de alta frecuencia y alta intensidad produce desincronización de los ritmos corticales [139, 224], en el ser humano no se han objetivado cambios significativos en el EEG [78, 179], por lo que éste no parece ser el mecanismo de acción. Además, la reducción de la actividad paroxística interictal objetivada inicialmente en estudios con pacientes epilépticos tampoco ha sido confirmada en estudios posteriores [41, 111, 138, 219, 223].

Sin embargo, en la actualidad aún se piensa que su efecto se produce por la estimulación cerebral retrógrada de las diversas conexiones del nervio vago a nivel cerebral. El principal lugar donde el nervio vago proyecta sus aferencias

es el núcleo del tracto solitario. Otras fibras se proyectan a la formación reticular pontina, núcleo ambiguo, núcleo espinal del trigémino, área postrema, núcleo dorsal del vago y núcleo *cuneatus*. Desde estos núcleos intermedios, las aferencias continúan hacia el sistema límbico, hipotálamo, tálamo y corteza insular. El núcleo del tracto solitario, establece además conexiones con otros núcleos del tronco del encéfalo, *locus coeruleus*, núcleos del rafe y formación reticular [56, 73, 157, 183]. Estos núcleos, a su vez, pueden hacer variar directa o indirectamente la excitabilidad cortical y la actividad del sistema límbico (figura 1). Sin embargo, aún desconocemos qué circuito participa de forma relevante en la abolición de las crisis.

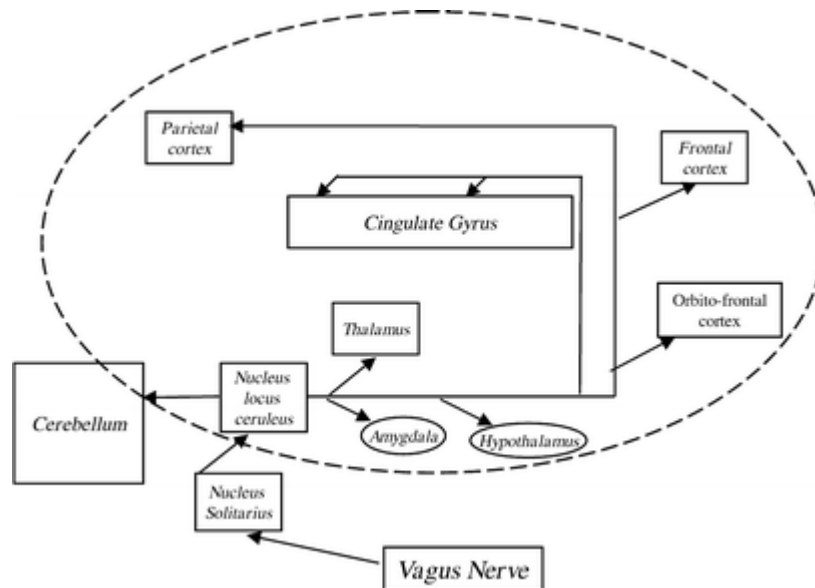


Figura 1: Esquema de los enlaces neuronales del nervio vago con las estructuras corticales y subcorticales. Por las proyecciones del núcleo solitario, existe participación del tálamo, áreas en el sistema límbico (amígdala y corteza cingulada anterior), córtex frontal y parietal [20].

El locus coeruleus y el núcleo del rafe están implicados en la liberación de norepinefrina el primero y serotonina el segundo. Estos neurotransmisores modulan el umbral epiléptico induciendo la liberación de ácido gamma-amino-butírico por medio de interneuronas. En algunos estudios realizados en animales, se ha demostrado que lesiones del *locus coeruleus*, disminuyen la eficacia de la estimulación vagal en el control de las crisis epilépticas [114].

También se ha encontrado un aumento de la expresión de FOS, proteína nuclear relacionada con un incremento de la actividad neuronal, en la amígdala posterior, el cíngulo, núcleos talámicos y *locus coeruleus* [150].

No obstante, la evidencia actual apunta hacia un papel central del tálamo en la epilepsia, ya que las lesiones talámicas en modelos experimentales suprimen la actividad convulsiva [141].

Los resultados objetivados en las técnicas de neuroimagen funcional tampoco son concluyentes. Se ha visto un aumento del flujo cerebral durante las fases de estimulación del nervio vago izquierdo en los estudios con PET, sobre todo en tálamo derecho, corteza temporal posterior bilateral, putamen izquierdo y hemisferio cerebeloso inferior izquierdo [88, 89]. Sin embargo, otros estudios recogen una disminución de la perfusión en diferentes zonas cerebrales tras la estimulación vagal [110]. Los estudios con resonancia magnética funcional (fRM) mostraron una activación bilateral a nivel talámico (mayor en el tálamo ipsilateral), y en ambas cortezas insulares. La activación también se objetivó en ganglios basales, circunvolución parietal ascendente ipsilateral, circunvolución temporal superior contralateral, y circunvoluciones occipitales inferomediales [149].

Los estudios realizados con SPECT cerebral permiten comparar el estado basal y el momento en que se realiza la estimulación. En un estudio de Van Laere y cols. [209] en la fase inicial aguda de estimulación con ENV, el tálamo izquierdo, circunvolución parahipocampal, e hipocampo derecho se hallaban hipoperfundidos. Al contrario la estimulación aguda en el estado crónico conducía a una hiperperfusión del tálamo izquierdo. Los cambios en la amígdala e hipocampo derecho tras la estimulación crónica fueron predictivos de la eficacia clínica del ENV a largo plazo. A su vez, Vonck y cols. [214] determinaron que la hiperperfusión límbica e hipoperfusión talámica se correlaciona en la eficacia clínica. Estos resultados indican el importante papel fisiopatológico de estas regiones en el mecanismo de supresión de las crisis del ENV, siendo compatible con las vías de propagación conocidas de las crisis comiciales, aunque por el momento no son definitivos.

En cuanto a los posibles neurotransmisores implicados en el posible efecto anticonvulsivo de la estimulación, se ha visto que existe un aumento de noradrenalina en la amígdala, probablemente por liberación de la misma a nivel

del *locus coeruleus*, o por las proyecciones de las neuronas noradrenérgicas del núcleo del tracto solitario. También se ha notificado un aumento del GABA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en relación con la estimulación vagal y un aumento en la densidad de los receptores GABA del tipo A en el hipocampo de pacientes con respuesta a la estimulación vagal, en relación con los controles o pacientes no respondedores [134]. En general, los escasos estudios realizados con neurotransmisores y otros metabolitos en LCR evidencian un incremento de moduladores inhibidores y un descenso de metabolitos excitatorios de la transmisión sináptica tras la estimulación vagal [66]. Así Ben-Menachem y cols. y Hammond y cols. [25, 79] determinaron niveles más elevados de ácido homovanílico, ácido 5-hidroxiindolacético, fosfoetanolamina (PEA), etanolamina, serotonina y ácido gama-aminobutírico (GABA) y niveles más bajos de aspartato. Sin embargo, sólo PEA alcanzó significación estadística cuando se correlaciona con el control de las crisis. Según Milby y cols. [139], el aumento de la concentración de PEA, un precursor de la membrana fosfolipídica, en los pacientes con buena respuesta clínica, sugeriría un incremento en el recambio de los componentes de la membrana neuronal, lo que podría indicar un efecto protector neuronal a través de la estabilización de su membrana, producido por la estimulación vagal. La concentración de aminoácidos excitatorios glutamato y aspartato estaban descendidos en todos los grupos de pacientes, mientras que el 5-hidroxiindolacético estaba aumentado. Estos cambios no fueron estadísticamente significativos y, aparentemente reflejan más la acción de la estimulación vagal sobre la liberación de determinados neurotransmisores que una clara acción antiepiléptica [139].

A modo de resumen, los mecanismos implicados en la acción del estimulador del nervio vago incluyen [90]:

- Un incremento de la actividad sináptica en el tálamo y sus proyecciones corticales, disminuyendo la sincronización de la actividad sináptica entre las regiones corticales.
- A través de un incremento intermitente de la actividad cortical en ínsula, hipotálamo, y otros componentes del sistema nervioso autónomo central.

- Por un descenso de la actividad sináptica en la amígdala, hipocampo, y otras partes del sistema límbico.
- Por un intermitente aumento de la liberación de noradrenalina, y quizás también serotonina.

#### **1.4.4. Aspectos técnicos**

El sistema que se utiliza actualmente en humanos fue desarrollado por Cyberonics (Houston, Texas, USA).

##### **1.4.4.1. Descripción del dispositivo**

El estimulador vagal está compuesto por el generador de impulsos y el electrodo de estimulación:

- El generador de pulsos NCP (Network Control Protocol - Protocolo de Control de Red) es una batería simple de litio en un módulo de titanio, semejante a un marcapasos cardíaco [211]. El generador contiene un microprocesador que es programado externamente mediante señales de radiofrecuencia. Actualmente existen los siguientes modelos disponibles (figura 2):



Figura 2: Modelos de generador del ENV o VNS.

- El electrodo de estimulación está compuesto por dos terminales de platino incrustados en una estructura helicoidal de silicona de tres vueltas (un electrodo positivo y otro negativo) y una estructura también helicoidal que ayudará a la fijación y anclaje del electrodo al nervio (figura 3). Estas estructuras tienen además unos hilos finos que se

extienden por el helicoide sobresaliendo por sus extremos, y que permiten la manipulación de los terminales sin dañar los contactos de platino.

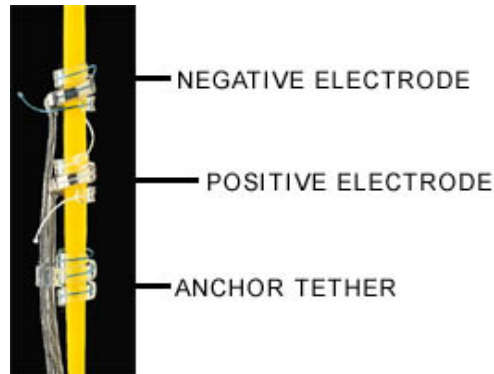


Figura 3: Electrodo y cable de anclaje.

En el otro extremo el cable finaliza en las conexiones para el generador (figura 4).



Figura 4: Electrodo de estimulación.

El sistema también dispone de un programador y dos imanes (figura 5).

- El programador se conecta a un dispositivo portátil (tipo palm) o a un ordenador, que integran un software de estimulación, y activa e interroga el generador.





Figura 5: Kit del sistema del ENV que incluye programador, PC e imanes.

- Uno de los imanes es de estilo reloj pulsera y otro de estilo buscapersonas, que se sujeta a un cinturón con un mecanismo de liberación rápida.

Existen 3 posibles usos del imán:

- Para proporcionar una estimulación a demanda con el fin de detener o mitigar una crisis.
- Suspender temporalmente la estimulación.
- Comprobar diariamente el funcionamiento del generador.

El generador se activa pasando durante unos segundos el imán sobre la región infraclavicular donde está insertado el generador. De esta forma, el propio paciente o sus familiares pueden frenar o abortar una crisis que creen inminente. Para apagar temporalmente el sistema para evitar efectos secundarios se coloca el imán sobre el generador, y éste no funciona mientras permanece colocado sobre él. Una vez se retira el imán, el generador vuelve a funcionar de nuevo con los parámetros previamente establecidos [15].

El imán puede dar a algunos pacientes la sensación de que son capaces de controlar su trastorno convulsivo, restaurando de esta forma un elemento de la autonomía del paciente y el dominio sobre esta enfermedad imprevisible, que es psicológicamente saludable para el paciente [62].

Se debe advertir que el uso excesivo o continuado (>8 horas) puede dar como resultado un exceso del 50% del ciclo de trabajo y daños en el nervio vago.

#### 1.4.4.2. Intervención quirúrgica

La implantación del sistema se realiza bajo anestesia general. La intervención suele durar entre una y dos horas.

Se realiza una incisión cervical lateral izquierda 4 cm por encima de la clavícula, horizontal o vertical, centrada en el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo, aproximadamente a nivel de la membrana cricotiroides (C5/C6), tratando de aprovechar un pliegue cutáneo (figura 6).



Figura 6: Posición e incisiones cervical y axilar anterior.

La disección se amplía a través del tejido celular subcutáneo, liberando el platismo, que se divide verticalmente, en dirección a sus fibras.

Se expone el esternocleidomastoideo lateralmente y el omohiideo, con la tráquea y laringe medialmente. Se exhibe de esta forma, la fascia cervical profunda que se abre en el borde anterior del esternocleidomastoideo [106].

Se identifica la vaina carotídea, con la arteria carótida medialmente y la vena yugular interna lateralmente. El nervio vago se encuentra habitualmente entre estas dos estructuras.

Cuando se identifica el nervio vago, se aísla con *vessel loops* (figura 7). Es preferible movilizar las estructuras vasculares lejos del nervio, reduciendo al mínimo la manipulación directa del propio nervio [10].

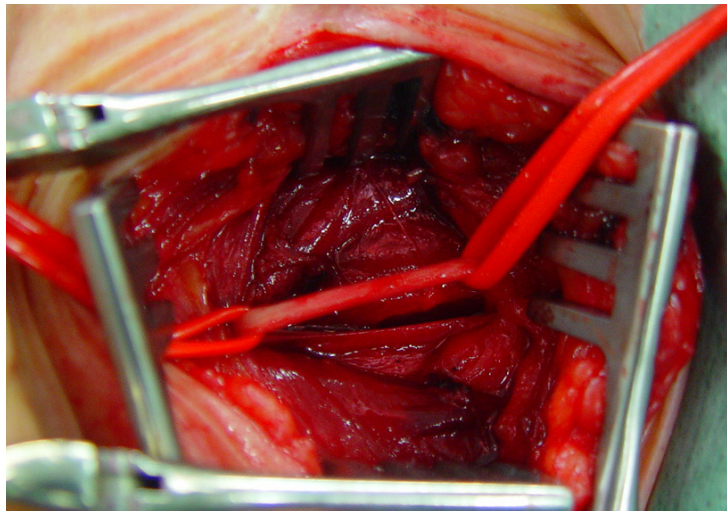


Figura 7: Exposición del nervio vago.

Se exponen aproximadamente 3 cm del nervio vago. Una cantidad suficiente de tejido conectivo se deja alrededor del nervio, lo que permite su manipulación y mantener su irrigación.

La implantación de los electrodos se intenta realizar distal al nervio laríngeo superior y a la rama cardíaca cervical, ya que su estimulación durante el diagnóstico del sistema puede causar bradicardia o asistolia, siendo imprescindible la monitorización del paciente [15].

En la zona cervical media el nervio laríngeo superior se dirige rostral a la bifurcación carotídea. Igualmente, este nervio puede ser estimulado secundariamente y dar lugar a una sensación de tensión o incluso dolor en el área de la garganta.

El nervio laríngeo recurrente viaja junto con el nervio vago, y por lo tanto también se puede ver afectado durante la estimulación, ocasionando vibración de la cuerda vocal izquierda y ronquera subsiguientes durante un tiempo [27, 128].

Se implantan los electrodos helicoidales negativo, positivo y el cable de anclaje alrededor del nervio, en orden proximal a distal, respectivamente (figura 3) [10].

Los electrodos se colocan "abrazando" al nervio en su eje longitudinal para lograr un adecuado contacto sin comprimirlo (figura 8).



Figura 8: Electrodos y cable de anclaje alrededor del nervio vago.

Posteriormente se realiza una incisión en la línea axilar anterior izquierda o subclavicular para crear una bolsa subcutánea profunda, localizada entre la grasa y la fascia superficial del pectoral mayor, debajo de la clavícula, para acoger el generador de impulsos. Luego se tuneliza la conexión de los electrodos en forma subcutánea para conectarla al generador (figura 9).

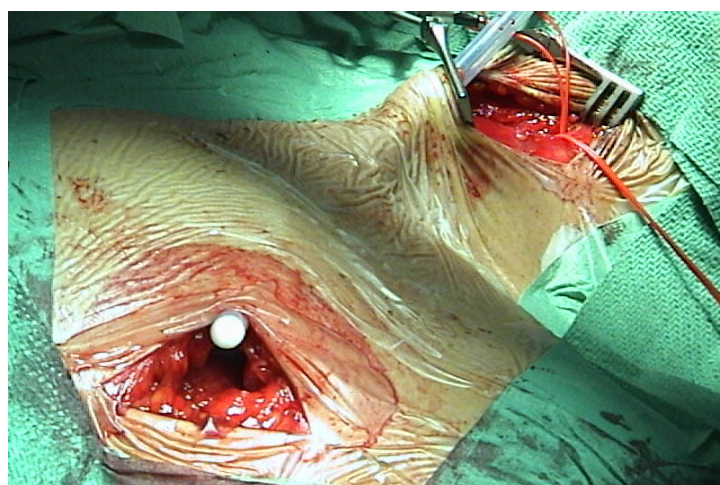


Figura 9: Tunelización del sistema.

Finalmente el cable guía es fijado con clips de anclaje a la aponeurosis describiendo una curva y bucle de atenuación de la tensión en el electrodo para permitir los movimientos del cuello e impedir cualquier alteración por tracción mecánica del sistema.

Se han descrito variaciones en la técnica quirúrgica de implantación del ENV. En pacientes pediátricos, especialmente en aquellos con retraso mental, la implantación submuscular debajo del pectoral es más apropiada, dado que tienden a manipular y dañar el estimulador cuando está colocado de forma subcutánea [9].

También se ha detallado el procedimiento con una única incisión cervical, donde la retracción superior de la herida permite la exposición del nervio vago, mientras que la retracción inferior se utiliza para crear un bolsillo subclavicular para acoger al generador [177].

Posteriormente, el paciente permanece hospitalizado unos días para controlar una posible disfunción de cuerdas vocales, disfagia o alteraciones respiratorias. La administración profiláctica de antibióticos es conveniente como paso previo a la intervención, y debe mantenerse hasta unos días después de la misma [132]. En cuanto al manejo de los FAEs, se aconseja continuar con su administración hasta la mañana de la cirugía inclusive [172].

#### **1.4.4.3. Programación de parámetros de estimulación**

El generador produce una corriente alterna de ondas cuadradas que puede ser programada en cuanto a intensidad, frecuencia, anchura de pulso y tiempos de activación y desactivación. Tiene una vida media de unos 5-8 años, tras los que puede ser reemplazado con anestesia local, de forma ambulatoria.

Antes de la implantación, el generador de impulsos se interroga dentro de la cápsula estéril utilizando el programador. Después de la confirmación de la comunicación entra en la memoria el código del generador [203].

La primera estimulación se realiza en el quirófano (figura 10), durante la colocación del sistema, con el fin de comprobar el correcto funcionamiento del mismo. Se administra una corriente de 1 miliamperios (mA) durante aproximadamente 17 segundos, a una frecuencia de 20 hercios (Hz) y pulsos de 500 microsegundos.





Figura 10: Realización del test de prueba.

En 1 de cada 1.000 casos, se ha descrito la aparición de una asistolia de 6 a 15 segundos de duración, seguida de una bradicardia intensa [17]. Todos se han controlado con la administración de adrenalina y/o atropina, junto a una breve compresión cardíaca.

En general, se recomienda iniciar la programación del estimulador a partir de las dos a tres semanas post-cirugía. Los parámetros de estimulación inicial se reflejan en la tabla 3 [100]. Posteriormente, se irá incrementando de forma paulatina la intensidad de corriente en función de la tolerancia individual, alcanzando 1 mA en aproximadamente dos meses (incrementos de 0,25 mA cada 15 días), recordando que en cada modificación de la corriente de salida, la corriente del imán debe ser siempre 0,25 mA superior. A partir de 1 mA de estimulación, se podrá continuar incrementando la corriente de salida en 0,25 mA cada dos o cuatro semanas. Ésta se va incrementando, hasta que la tolerancia de cada paciente lo permita, hasta un máximo de 3 mA o se logre una reducción significativa de la frecuencia de crisis [188].

Parámetros del estimulador	
Corriente de salida	0,25 mA
Frecuencia de señal	30 Hz
Ancho de pulso	500 $\mu$ s
Periodo ON	30 seg
Periodo OFF	5 min
Parámetros del imán	
Corriente de salida	0,50 mA
Ancho de pulso	500 $\mu$ s
Periodo ON	60 seg

Tabla 3: Parámetros de estimulación inicial.

La mayoría de pacientes toleran sin dificultad intensidades de 1,25-2,25 mA. Si con esto no se consigue mejoría de las crisis, se podrá incrementar la corriente de salida, siempre en función de la tolerancia del paciente. Si el paciente no tolera intensidades altas, se pueden modificar la anchura de pulso (pasar de 500  $\mu$ s a 250  $\mu$ s) o la frecuencia de señal (pasar de 30 Hz a 20 Hz) [85, 123, 126].

Una vez alcanzados los parámetros de estimulación óptimos, se debe establecer un periodo de observación prolongado (aproximadamente 6 meses) antes de valorar la eficacia de la estimulación, ya que los efectos de ésta son lentos y graduales, alcanzando su máximo a los 18-24 meses. Cuando la respuesta al cabo de 6-12 meses es pobre, y se ha llegado al máximo nivel de corriente tolerable, se aconseja empezar a aumentar el rendimiento del ciclo de estimulación mediante la reducción gradual del periodo OFF. Algunos centros utilizan el denominado “ciclo rápido”, con un periodo ON de 7 segundos y un periodo OFF de tan sólo 18 ó 21 segundos [85]. Hay que tener en cuenta que los ciclos rápidos aumentan de forma importante en consumo de la batería, por lo que si éstos no son efectivos, es preferible regresar a un patrón de estimulación más lento con el fin de prolongar la vida de la batería.

#### **1.4.5. Eficacia del estimulador del nervio vago**

La estimulación vagal ha demostrado su eficacia en el control de pacientes con epilepsia parcial refractaria (evidencia nivel I), mientras que presenta menor utilidad en el control de cualquier tipo de crisis (evidencia nivel II) [63].

Los primeros estudios indican que la estimulación del nervio vago, podría tener un efecto acumulativo en el tiempo en la reducción de frecuencia de las convulsiones [51, 69, 143]. Precisamente distintas publicaciones sostienen que la eficacia se mantiene durante la estimulación prolongada, y el control de las convulsiones en general continúa mejorando con el tiempo [1,13, 24, 137, 148, 180, 212].

Como en los modelos animales, los ensayos en humanos han expuesto que el ENV no sólo provoca una disminución en la frecuencia de crisis, sino también un descenso en la duración e intensidad de las mismas [218] y reduce la gravedad y la duración de los síntomas postictales [204].

#### **1.4.5.1. Resultados de los ensayos clínicos y otros estudios a largo plazo**

Los estudios piloto (EO1 y EO2), llevados a cabo en 14 pacientes, mostraron una reducción media de las crisis en la fase aguda, a los 3 meses, del 28% y el 37% de los pacientes presentaba una disminución superior al 50% de las convulsiones [205].

Posteriormente se realizaron dos estudios (EO3 y EO5) multicéntricos, a doble ciego, randomizados, paralelos, con controles activos para ratificar la eficacia de la estimulación vagal [24, 69, 166, 208]. En estos estudios dos semanas después de la cirugía, los pacientes fueron asignados, de forma aleatoria, a un grupo de “estimulación alta” (presumiblemente de eficacia óptima) o a un grupo de “estimulación baja” (grupo control, presumiblemente de mínima eficacia, ya que la intensidad máxima de estimulación era la mínima intensidad de corriente percibida por el paciente). La medicación antiepiléptica se mantuvo estable durante el estudio. La respuesta (frecuencia de crisis) se midió a los 3 meses. En el primer estudio (EO3) se realizó la implantación a 114 pacientes. El grupo de alta estimulación presentó una reducción promedio de la frecuencia de crisis del 24,5% en comparación con la frecuencia basal de crisis, mientras que en el grupo de baja estimulación (grupo placebo), la reducción de crisis fue del 6,1%. El 31% de los pacientes del grupo de estimulación alta obtuvo una reducción  $\geq$  50% de las crisis en comparación con 13% del grupo de baja estimulación.

En el segundo estudio (EO5) se incluyeron a 199 pacientes (3 casos fueron excluidos) y se obtuvieron resultados similares (28% de reducción de crisis en el grupo de alta estimulación frente a un 15% en el grupo de baja estimulación). El porcentaje de pacientes con una reducción  $\geq$  50% de las crisis fue similar en ambos grupos, si bien 11% del grupo de estimulación alta tuvo una reducción  $\geq$  75% de las crisis frente al 2% del grupo de baja estimulación [188].

Las diferencias en ambos estudios fueron estadísticamente significativas a favor de la estimulación alta.

En 1991, se realizó un ensayo compasivo, el E04, en pacientes con todo tipo de crisis intratables. Labar y cols. [120] publicaron los resultados sólo de 24 pacientes con crisis generalizadas que participaron en el ensayo. La reducción media de las crisis fue de 46% a los 3 meses. Respondieron mejor los de mayor edad en el momento del inicio de las crisis y aquellos con crisis más frecuentes.



En la siguiente tabla (tabla 4) se resumen los datos de los diversos ensayos clínicos realizados, previamente a la aprobación del estimulador vagal como terapia para la epilepsia refractaria:

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Fecha</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Tipo de Crisis</b>	<b>% Reducción de crisis</b>
<b>EO1-2</b> [205] Piloto	1988-90	14	Focal	28%
<b>EO3</b> [24, 208] Aleatorizado, ciego	1990-92	114	Focal	24,5% en estimulación alta 6,1% en estimulación baja
<b>EO4</b> [120] Compasivo, abierto	1991-95	124	Todas	46% en 24 pacientes
<b>EO5</b> [50, 77] Aleatorizado, ciego	1995-96	196	Focal	28% en estimulación alta 15% en estimulación baja

Tabla 4. Resultados de los ensayos clínicos con ENV antes de su aprobación.

A los pacientes incluidos en los estudios controlados se los siguió de modo abierto a lo largo de períodos más prolongados (12-36 meses).

Los estudios EO1 y EO2 mostraron una reducción media de crisis con respecto al nivel de base del 46%, y un 35% tenían una mejoría superior al 50% [205].

En el ensayo EO3, el descenso medio de las crisis en el grupo de pacientes que recibió estimulación alta fue del 52% y el 44% de los pacientes tenían una reducción mayor del 50% en el número de crisis. Posteriormente se publicaron los datos del grupo total de pacientes, siendo los resultados ligeramente inferiores, con un beneficio aproximado del 32% en la reducción media de crisis y un 31% de pacientes con una mejoría superior al 50% [69, 180].

Los pacientes procedentes del EO5 se incluyeron en un estudio denominado XE5 [51], donde se incrementaron los parámetros en el grupo de baja estimulación. La reducción en el número de crisis fue del 45%, y se encontró que un 35% de pacientes tenía una reducción igual o superior al 50%.

En la tabla 5 se resumen los resultados de los ensayos a medio plazo:

Referencias	Seguimiento (meses)	% Reducción de crisis	% Reducción $\geq$ 50%
Uthman 1993 [205]	25	46	35
George 1994 [69]	18	52	44
Salinsky 1996 [180]	12	32	31
De Giorgio 2000 [51]	12	45	35

Tabla 5. Resultados de los ensayos clínicos a medio plazo.

En la evaluación del tratamiento a largo plazo participaron los pacientes incluidos en los cinco ensayos (EO1 a EO5) realizados desde 1988 hasta 1997. La reducción media de las crisis en comparación con el basal fue de 35% al año, 44,3% a los 2 años, y 44,1% a los 3 años [143]. Una reducción  $\geq$  50% de las crisis se logró en el 36,8% de los pacientes al año, en 43,2% a los 2 años, y en un 42,7% a los 3 años.

En un programa de registro voluntario patrocinado por los fabricantes [208] de 1518 pacientes, la reducción media de las crisis fue de 58% a los 12 meses, en comparación con 49% a los 3 meses. Además, 20% de los pacientes experimentaron a los 12 meses una reducción  $>$  del 90% de las crisis.

En el estudio abierto de Morris y Mueller de un total de 440 pacientes en seguimiento durante 3 años se observó una reducción mayor del 50% de crisis en el 43% de los pacientes [143].

Otros ensayos clínicos prospectivos se realizaron en diferentes centros de epilepsia en todo el mundo. A modo de resumen los resultados de eficacia según distintas series, demuestran una reducción media de la frecuencia de las crisis del 43% [187, 206] al 51% [116]. El rango de tasas de respuesta en la última revisión en estudios abiertos anteriormente publicados oscilo entre 34% al 59% [26, 54, 148, 195, 206, 213].

En la tabla 6 se reflejan los resultados de la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha, incluyendo pacientes adultos y pediátricos:

<b>Series</b>	<b>N</b>	<b>Edad media</b>	<b>Evolución*</b>	<b>Cambio porcentual en la frecuencia de las crisis†</b>
Uthman et al.[205] (1993)	14	32	3.5–8.75	–46.6
George et al.[69] (1994)	67	35	16–18	–52
Ben-Menachem et al.[24] (1994) <sup>‡</sup> (a)	36	35	3.5	–11.3
Ben-Menachem et al.[24] (1994) <sup>‡</sup> (b)	31	34	3.5	–30.9
VNS Study Group [208] (1995) <sup>‡</sup> (a)	60	33.5	3	–6.1
VNS Study Group [208] (1995) <sup>‡</sup> (b)	54	33.1	3	–24.5
Salinsky et al. [180] (1996)	100	33.3	10–12	–32
Hornig et al. [95] (1997)	19	12	30	–53.2
Handforth et al. [77](1998) <sup>‡</sup> (a)	102	34	3–4	–15.2
Handforth et al. [77](1998) <sup>‡</sup> (b)	94	32	3–4	–27.9
Lundgren et al. [128] (1998)	16	11	2.5–3	–26
Boon et al. [35] (1999)	15	29	24	–42.9
Vonck et al. [212] (1999)	25	30	29	–42.9
Hosain et al. [96] (2000)	13	16.7	6	–52
Frost et al. [68] (2001)	50	13	6	57.9
Scherrmann et al. [187](2001)	95	34.9	16	–30
Majoie et al. [129] (2005)	16	11	6	–26.9
Helmets et al. [86] (2001)	56	12	6	–44.7
Aldenkamp et al. [3] (2002)	19	11.2	24	–20.6
Kawai et al. [105](2002)	13	27	48	–63
Chavel et al. [42](2003)	23	32	24	–40.7
Hui et al. [99](2004)	13	25	18	–40

Series	N	Edad media	Evolución*	Cambio porcentual en la frecuencia de las crisis†
Holmes et al. [93](2004) <sup>‡</sup>	16	36	3–5.25	–43.3
Labar. [121](2004)	269	32	12	–58
Spanaki et al. [195] (2004)	28	35	60–84	–72
Huf et al. [98](2005)	38	36.6	24	–26
Hallböök et al. [76] (2005)	15	11	9	–63
Alexopoulos et al. [4] (2006)	16	12.1	36	–74
Rychlicki et al. [177](2006)	15	11.5	36	–71
Saneto et al. [182] (2006)	43	8	18	–84
De Herdt et al. [54] (2007)	138	30	44	–51
Kostov et al. [112] (2007)	12	31	23	–62
Amar et al. [13] (2008) <sup>α</sup>	921	28	24	–50.5
Amar et al. [13] (2008) <sup>β</sup>	382	26	24	–66.7
Sherman et al. [190] (2008)	34	12.3	12	–51.2
Rossignol et al. [174] (2009)	28	3.5–21	24	–54.8

Tabla 6: Eficacia del ENV según los resultados de la revisión bibliográfica realizada por Milby [140].

\*Se presenta el más largo período de seguimiento realizado en cada estudio en meses.

† Se presenta la media (o mediana) de la reducción de la frecuencia de crisis en el período de seguimiento más largo, a menos que se informe sólo la reducción global media en la frecuencia de crisis mensuales.

‡ ensayo controlado aleatorizado.

a grupo VNS: parámetros de estimulación subterapéuticos.

b grupo VNS: parámetros de estimulación terapéutica.

α Cirugía craneal previa para el grupo de epilepsia.

β Sin cirugía craneal previa para el grupo de epilepsia.

#### **1.4.5.2. Resultados en pacientes pediátricos, con síndrome de Lennox Gastaut y con antecedentes de cirugía de epilepsia**

Aunque no existen estudios controlados disponibles, la experiencia en pacientes pediátricos es limitada. Los resultados obtenidos son alentadores, comparables a los observados en pacientes adultos [215].

La media de reducción de crisis varía entre 42 y 58%, pero el seguimiento ha sido a menudo limitado de 6 a 18 meses [68, 86, 95, 96, 146, 174]. Los porcentajes de pacientes que presentaron > 50% de reducción de frecuencia de las convulsiones oscilan entre 37 y 75% y alrededor de 5 a 18% de los pacientes quedaron libres de crisis [38, 95, 128]. Según los datos aportados por series más pequeñas, la tasa de respuesta fue de 43% a 62,5% [23, 149].

La primera gran serie de la epilepsia pediátrica se publicó en 1999, con resultados de al menos 3 meses de tratamiento del ENV en 60 pacientes inscritos en tres ensayos multicéntricos. La disminución media del número de crisis fue de 23% a los 3 meses, 31% a los 6, 34% a los 12 y 42% a los 18 meses [145].

En una revisión retrospectiva en la que participaron 6 centros, con un total de 125 pacientes pediátricos, la reducción media de las crisis fue de 36,1% a los 3 meses y el 44,7% a los 6 meses. Los autores no observaron diferencias en la reducción de crisis entre el grupo de pacientes menores de 12 años [86]. Murphy y cols. [145] han analizado los resultados de un estudio de 100 pacientes pediátricos con ENV con una evolución media de 2,7 años. La tasa de respuesta fue de 45% y la tasa de muy buenos respondedores (> 90% de reducción de las crisis) fue de 26%.

La eficacia del ENV en el síndrome de Lennox-Gastaut no ha sido aclarada, ya que los resultados parecen contradictorios. Labar y cols. [119], Rychlicki y cols. [177], Tanganelli y cols. [197] y Hosain y cols. [96] evidenciaron una reducción en la frecuencia de crisis, mientras Parker y cols. [160] y Majoie y cols. [129], no encontraron mejoría significativa; éste último observó en sólo 21% de los pacientes una reducción mayor del 50% de las crisis a largo plazo, y atribuyeron estos resultados al hecho de que su población tenía epilepsia refractaria grave con retraso mental y múltiples tipos de crisis.

Un análisis retrospectivo multicéntrico, realizado por Helmers y cols. [86], de 43 pacientes pediátricos, reveló que más de un tercio de los pacientes tenían una reducción mayor del 75% de las crisis. Otro estudio de Frost y cols. [68], en 46 niños mostró mejoría en todos los tipos de crisis, incluidos los dropp-attacks. También Shahwan y cols. [189] determinaron una mayor tasa de respuesta especialmente en los pacientes con convulsiones tónicas.

Amar y cols. [13] analizaron retrospectivamente los datos de los resultados del registro del ENV en pacientes que no lograron beneficiarse de la cirugía de la epilepsia. La reducción media en la frecuencia de las crisis a los 24 meses de la terapia del ENV fue del 50,5% para el grupo que se había intervenido quirúrgicamente (N = 921) y 66,7% para los pacientes que no fueron sometidos a cirugía previa (N = 3822). A los 24 meses, 5,1% del grupo quirúrgico estaban libres de crisis en comparación con el 8,3% de los pacientes no quirúrgicos.

Otros estudios más pequeños de pacientes que se sometieron a cirugía de resección mostraron una respuesta reducida en estos pacientes [87].

En pacientes post-callosotomía se sugiere una respuesta más favorable al ENV [26, 68, 87]. Un estudio de Helmers y cols. evidenciaron una reducción media de la frecuencia de crisis del 32% a los 3 meses en los pacientes pediátricos sometidos a cirugías de epilepsia antes del ENV, con mayor beneficio tras la callosotomía (reducción media de crisis de 79%) en comparación con otras cirugías [86].

### **1.4.5.3. Repercusión en la calidad de vida**

Para evaluar el éxito de una intervención médica o quirúrgica en los estudios de epilepsia, además de la reducción de las crisis se ha considerado la repercusión en la calidad de vida (CV)

Los pacientes con crisis frecuentes tienen deficiencias en todos los aspectos de salud relacionados con la CV (psicológica, social, emocional y física) en comparación con las personas sanas [91, 101, 202]. Aparte, es común que la CV disminuya o siga siendo baja, incluso después de un período de tratamiento con éxito.

Se ha señalado que el ENV se asocia con mejoras en la CV [144, 163, 207], independientemente de sus efectos sobre las crisis epilépticas.

Dodrill y Morris [58] estudiaron la CV en 160 pacientes asignados a niveles altos o bajos de estimulación del nervio vago, hallando menos problemas emocionales y físicos en el grupo de estimulación alta en comparación con el de estimulación baja durante un período de 3 meses.

La CV también se evaluó en 136 adultos antes de iniciar el ENV y 3 meses después. Los respondedores experimentaron una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a energía, memoria, aspectos sociales, efectos mentales y miedo a las crisis; los no respondedores mejoraron en relación a estados de ánimo y calidad de vida en general [49].

En otro estudio de 125 pacientes, se evidenció un incremento en el nivel de alerta en un 62% de los pacientes, una mejoría en el humor en un 32% y un aumento de la memoria en un 24% [208].

De la misma forma, algunas series pediátricas indican que el ENV mejora la CV en los niños, con aumento de la independencia, mejora de humor, y mejoría en el estado de alerta, el juego y la interacción global [2, 174]. Patwardhan y cols. [163] hallaron una asociación significativa entre una mayor CV y la duración de la epilepsia menor de 5 años, la aparición de la enfermedad después de un año de edad, y el seguimiento de más de 6 meses.

#### **1.4.5.4. Modificaciones del tratamiento farmacológico**

En la literatura, existen escasos datos en cuanto a los cambios de los FAEs tras el inicio de la terapia con el ENV, siendo estos variables, observándose un descenso [180, 189], aumento del número de FAEs [117], o ausencia de modificaciones en el tratamiento farmacológico [121].

Labar y cols. [121] consultando el registro del ENV, en las interacciones entre los antiepilépticos y el ENV, encontraron que los pacientes tienden a permanecer con los mismos FAEs durante los primeros 12 meses, aunque aquellos en lo que se los redujo, no experimentaron exacerbación de las crisis, y no se exhibieron efectos antiepilépticos sobreañadidos por la combinación de los FAEs con el ENV.

Salinski y cols. [180], evaluaron prospectivamente la reducción de los fármacos en 21 pacientes sometidos al ENV y se compararon con un grupo control durante 13 meses de seguimiento. En el grupo de pacientes con ENV se pudo reducir un 0,43 FAEs/paciente, en comparación con el grupo control

tuvieron 0,86 FAEs añadido/paciente. El efecto de la reducción de FAEs en los pacientes con ENV fue estadísticamente significativo. Asimismo en un estudio de 26 niños en 9 de 16 pacientes que respondieron a la terapia se redujeron los FAEs [260]. Mientras que en otra revisión al respecto en 9 pacientes (10%), por lo menos 1 FAEs fue retirado, en 10 pacientes (11,1%) no ocurrieron cambios en el tratamiento FAEs, mientras 69 pacientes (76,7%) tuvieron un aumento del tratamiento actual o se añadieron FAEs [117].

#### **1.4.6. Complicaciones quirúrgicas y efectos secundarios**

Los efectos secundarios y complicaciones de la estimulación eléctrica vagal son poco frecuentes, y suelen disminuir o desaparecer al ajustar correctamente los parámetros de estimulación o al conseguir gradualmente la habituación a los mismos. Generalmente su intensidad es leve a moderada y rara vez requieren la extracción del dispositivo. Los más frecuentes son: ronquera, disnea, incremento de la tos, molestias al tragar y náuseas.

Otros autores notificaron trastornos dentales, insomnio, palpitaciones, fiebre, fatiga, taquicardia y laringitis [140].

Los síntomas generalmente se asocian al aumento de la estimulación en la consulta y son menos manifiestos con el transcurso del tiempo. Esto se confirma en un análisis realizado por Morris y Mueller [143] en 440 pacientes, donde se constató que los eventos adversos fueron menos frecuentes a partir del tercer año de seguimiento. Las reacciones secundarias más comunes fueron ronquera (28%) y parestesias (12%) al primer año de la implantación, a los 2 años ronquera (19,8%) y cefalea (4,5%), y a los 3 años disnea (3,2%).

No han sido publicados efectos secundarios idiosincrásicos y el ENV no interacciona con los FAEs [27].

Los eventos adversos en la población pediátrica, incluyen alteraciones de la voz, tos durante la estimulación, babeo, dolor de oído, molestias y dolor local en el sitio del generador, disnea y disfagia, que fueron transitorios o tolerables. Algunos pacientes presentaron hiperactividad, un efecto secundario único en este grupo de edad [129, 207, 215].

Otras complicaciones poco frecuentes en el postoperatorio inmediato son la acumulación de líquido en el bolsillo del generador, la parálisis facial parcial unilateral izquierda, síndrome de Horner [77, 107, 166, 187] y parálisis de las



cuerdas vocales [166]. Asimismo la disfunción de las cuerdas vocales y nervio laríngeo puede aumentar el riesgo de aspiración [82]. De forma ocasional, pueden aparecer trastornos psiquiátricos mayores, como psicosis y disforia [34, 53].

La infección es una complicación relativamente infrecuente, que ocurre en 1-7% de las cirugías [11, 51, 166, 197]. La mayoría se diagnostican en el postoperatorio inmediato, y el resto 3 a 6 meses postimplantación [4].

El tratamiento más adecuado en caso de infección de la herida no está claro. Si se identifica una infección en la fase temprana, antes de la supuración, puede ser tratada con éxito con antibióticos y evitar la retirada [156]. La extracción del generador se recomienda en particular en las infecciones profundas y debe realizarse si el dispositivo está expuesto o presenta mal funcionamiento [6, 162]. El generador se puede quitar fácilmente, aunque existen dudas acerca de la eliminación segura de los electrodos. Sin embargo, en la mayoría de los centros la práctica habitual es mantenerlo en su lugar.

Aunque la mayoría de los estudios no mostraron efectos cardíacos con el ENV [19, 166, 173], la bradicardia o incluso asistolia han sido publicadas en asociación con la estimulación. La mayoría de estos eventos se han producido intraoperatoriamente durante la prueba de dispositivo [5, 198], como mencionamos anteriormente, y recientemente, también se han comunicado algunos casos de asistolia que ocurrieron de forma tardía [14].

Como las fibras B llevan la información parasimpática motora, su estimulación sería la responsable de las alteraciones cardiovasculares, tales como bradicardia o la prolongación de los intervalos PR y ST [19, 33].

No se ha descrito un aumento en la incidencia de muerte súbita e inesperada en pacientes con epilepsia (SUDEP) en los casos tratados con estimulación vagal.

En la tabla 7 se enuncian los efectos adversos de la terapia según las distintas series:

Series	N	Evolución	Efectos Adversos nº (%)												
			Infección	Dolor Cuello	Otro dolor	Ronquera	Tos	Disnea	Faringitis	Dispepsia	Disfagia	Náuseas	Vomito	Cefalea	Parestesia
Handforth et al. [77] (1998)	103	3–4	12 (12)		31 (30)	31 (30)	44 (43)	11 (11)	26 (25)	13 (13)		21 (20)	14 (14)	24 (23)	26 (25)
Handforth et al. [77] (1998)	95	3–4	11 (12)		27 (28)	63 (66)	43 (45)	24 (25)	33 (35)	17 (18)		14 (15)	17 (18)	23 (24)	17 (18)
VNS Study Group [208] (1995)	60	3		7 (12)	16 (27)	1 (2)	5 (8)	1 (2)						5 (8)	2 (3)
VNS Study Group [208] (1995)	54	3		6 (11)	16 (30)	3 (6)	4 (7)	3 (6)						1 (2)	3 (6)
Lundgren et al. [128] (1998)	16	2.5–3		1 (6)		6 (38)		2 (13)							
Vonck et al. [212] (1999)	15	29				2 (13)	3 (20)				1 (7)				
Hosain et al. [96] (2000)	13	6	1 (8)	3 (23)		3 (23)	3 (23)								
Frost et al. [68] (2001)	50	6	2 (4)	5 (10)	5 (10)	22 (44)	15 (30)	2 (4)		2 (4)	1 (2)	2 (4)	1 (2)		4 (8)
Schermann et al. [187] (2001)	84	16	2 (2)			48 (57)	3 (4)	2 (2)			3 (4)				
Majoie et al. [129] (2005)	16	6	0 (0)			7 (44)	4 (25)				1 (6)				2 (13)
Helmers et al. [86] (2001)	56	6	0 (0)			32 (57)	21 (38)				1 (2)				

Series	N	Evolución	Efectos Adversos nº (%)												
			Infección	Dolor Cuello	Otro dolor	Ronquera	Tos	Disnea	Faringitis	Dispepsia	Disfagia	Náuseas	Vomito	Cefalea	Parestesia
Hui et al. [99] (2004)	13	18		3 (23)			3 (23)								
Holmes et al. [93] (2004)	16	3–5		3 (19)		14 (88)	1 (6)				2 (13)				
Hallböök et al. [76] (2005)	15	9	0 (0)	1 (7)		4 (27)		1 (7)							1 (7)
Alexopoulos et al. [4] (2006)	46	36	5 (11)												
Rychlicki et al. [177] (2006)	34	36		4 (12)		15 (44)									
Saneto et al. [182] (2006)	63	18	2 (3)					1 (2)							
Kostov et al. [112] (2007)	12	23	0 (0)	3 (25)	1 (8)	3 (25)		3 (25)							1 (8)
Rossignol et al. [174] (2009)	28	24	2 (7)		2 (7)			1 (4)			1 (4)				

Tabla 7: Efectos secundarios del ENV [140].

#### **1.4.7. Indicaciones, contraindicaciones y cuidados especiales**

En Europa, la estimulación vagal está indicada como terapia coadyuvante en la reducción de la frecuencia de las crisis en pacientes con epilepsias refractarias parciales (con o sin generalización secundaria) o en epilepsias generalizadas refractarias. En Estados Unidos, tiene la indicación para el tratamiento coadyuvante de epilepsias parciales refractarias en mayores de 12 años.

Las contraindicaciones absolutas incluyen pacientes que han sido sometidos a vagotomía cervical izquierda o bilateral, o la presencia de arritmia cardíaca grave [10].

Constituyen contraindicaciones relativas: la presencia de una enfermedad neurológica o sistémica progresiva, úlcera gástrica activa, diabetes insulínica dependiente [24, 77, 205] asma grave, personas que utilicen su voz profesionalmente y niños con problemas de deglución [67].

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con apneas del sueño deben vigilarse por la posibilidad de empeorar la función respiratoria o incrementar el índice de apneas [131, 135]. Cyberonics recomienda en estos casos estimular con frecuencias inferiores o prolongar los tiempos OFF para prevenir su exacerbación.

Los antecedentes de cirugía de cuello pueden incrementar los riesgos quirúrgicos de la implantación [203].

El estimulador vagal puede estar contraindicado en pacientes con una patología extracraneal que requiera el seguimiento regular con RM.

No se ha demostrado que produzca teratogenicidad ni en estudios animales, ni en los casos utilizados durante el embarazo [67].

Los procedimientos que repercuten en la terapia del ENV son:

- La desfibrilación externa y la cardioversión eléctrica que pueden dañar los circuitos del generador. El fabricante recomienda utilizar la menor cantidad de energía y colocar las palas de la desfibrilación tan alejadas del generador y los electrodos como sea posible [208].

- El electrocauterio o ablación por radiofrecuencia puede lesionar el generador [82]. El motivo es la producción de calor local en el área del generador y electrodos, que podría producir lesiones importantes en tejidos blandos.
- La diatermia está prohibida porque puede dañar también los componentes del sistema.
- La transmisión de energía de la onda de choque durante la litotricia extracorpórea puede dañar el generador. Se debe programar la salida a 0 mA durante el tratamiento y, tras la terapia, reprogramar el generador con los parámetros iniciales [208].
- La realización de RM en pacientes portadores de ENV es controvertida.

La resonancia magnética cerebral (de 1,5 Teslas) se podrá realizar en estos pacientes siempre que se utilice un *head coil* adecuado. En cambio, debe evitarse la resonancia magnética corporal, y específicamente la cervical o torácica, dado que las corrientes de inducción generadas por los campos magnéticos podrían calentar los electrodos del estimulador vagal y causar daño tisular. Durante la realización de la resonancia magnética, el estimulador debe ser apagado (corriente de salida a 0 mA) [124, 180].

- Aunque la antena del generador de pulsos recibe ondas de radiofrecuencia, los hornos de microondas, teléfonos móviles, sistemas de seguridad en aeropuertos u otros dispositivos electrónicos no alteran el funcionamiento del dispositivo.

#### **1.4.8. Costes de la terapia**

El alto coste inicial del dispositivo (7.500 euros) limita el uso de esta técnica. Sin embargo, dado que el coste anual de las nuevos FAEs es de 1.200 - 2.200 euros por año, la comparación con el uso del estimulador vagal no se muestra desfavorable [144].

En el estudio de coste terapéutico realizado por Boon y cols. [37] en 84 pacientes sometidos a un protocolo de evaluación prequirúrgica, el 29% fue tratado sólo con politerapia, en el 40% se realizó cirugía de la epilepsia y en el 30% se implantó el ENV. Se calcularon en cada paciente, los costes anuales a los 2 años anteriores a la decisión terapéutica y durante el seguimiento posterior. La comparación de los grupos mostró que la reducción de costes en pacientes quirúrgicos y con estimulador vagal fue significativamente mayor que

en pacientes que recibieron tratamiento conservador. Pero, cuando los pacientes quirúrgicos y con estimulador vagal se compararon entre sí, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Es importante entender la relación coste-beneficio que se puede esperar después de la implantación. Ben-Mechamel y cols. [28] realizaron un análisis de los costes hospitalarios no planificados 18 meses antes y 18 meses después de la implantación del estimulador vagal en 43 pacientes. El total de gastos antes de la terapia del ENV fue de 211.000 dólares (166.100 euros aproximadamente) y después se redujo a 30.375 dólares (23.900 euros), logrando un promedio de ahorro de costes anuales de aproximadamente 3.000 dólares (2.360 euros) por paciente. Según estos resultados, el precio del ENV puede ser asumido en 2 a 3 años. Similares resultados se objetivaron en un estudio en niños [129].

Con un meta-análisis de ensayos aleatorizados, Forbes y cols. [66] estimaron que si por cada seis personas con ENV hubiera al menos una con una reducción en la frecuencia de las crisis > 50%, la ganancia por año de vida ajustado por la calidad de vida adquirida sería de £ 28.849 (32.200 euros). Si fuese posible identificar e implantar el ENV en un grupo con una alta tasa de respuesta, es decir, si uno de cada tres personas respondieran a la terapia, la ganancia por año de vida sería del £ 63 000 (70.300 euros).

#### **1.4.9. Beneficios e inconvenientes**

El beneficio clínico es multifactorial:

- No presenta interacciones farmacocinéticas, ni farmacodinámicas con los FAEs [186].
- Reduce la frecuencia de las crisis, así como su gravedad y el tiempo de recuperación postictal [189].
- Podría disminuir las necesidades de FAEs y las hospitalizaciones relacionadas con la epilepsia.
- Parece mejorar la calidad de vida [80].
- No implica los riesgos de una cirugía mayor de resección o desconexión cerebral, siendo el efecto ajustable y reversible.

Los inconvenientes son:

- El problema de la interpretación de los resultados debido a la diferencia en los protocolos, particularmente en la selección de los pacientes y modelos de estimulación [180, 208].
- No disponer de una respuesta fisiológica medible que nos permita individualizar la configuración del dispositivo.
- No conocer de manera prospectiva que tipo de pacientes son subsidiarios a responder, siendo imprevisible la respuesta en cada paciente [67].
- La baja probabilidad de conseguir una reducción del 100% de las crisis [12].

#### **1.4.10. Futuras aplicaciones**

EL estimulador vagal ha sido aprobado por la FDA en el 2005 para el tratamiento de la depresión mayor. Esta indicación surgió de la observación de que los pacientes epilépticos tratados con el ENV mejoraban el estado de ánimo y posteriores estudios confirmaron su eficacia [94, 133, 175, 178].

También se ha sugerido como tratamiento de una serie de condiciones neurológicas, incluyendo alteraciones del movimiento, dolor, migraña, cefalea en racimos [136] y enfermedad de Alzheimer [193]. Los trastornos neuropsiquiátricos, como el trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico y trastorno de estrés postraumático, son aún objeto de la investigación [70].

En cuanto al tratamiento del dolor, la estimulación del nervio vago ha demostrado tener efectos antinociceptivos en modelos de dolor experimental [167, 168]. Asimismo, los resultados de Kirchner y cols. [109], sugieren que las aferencias del nervio vago podrían tener un efecto analgésico, al comprobar que el dolor en respuesta a dos diferentes modalidades de estimulación y la suma temporal de estímulos dolorosos repetitivos fue atenuado.

Otras posibles aplicaciones incluyen la obesidad [70], patologías del ritmo cardíaco [104] y enfermedades inflamatorias [55].

La obesidad puede ser susceptible a la terapia debido a que el nervio vago es responsable de la transmisión de la mayoría de las señales aferentes que controlan la saciedad [70].

Un estudio realizado por Ronkainen y cols. [173] destaca que la reducción de la frecuencia de las crisis puede tener un efecto favorable sobre el control autónomo cardíaco y la variabilidad del ritmo.

Recientes investigaciones en el sistema inmunológico han identificado al nervio vago, como una vía neural que controla y ajusta la respuesta inflamatoria [201]. Una de estas vías que modula la respuesta inmune incluiría el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal [97, 154, 164]. Además, se han publicado investigaciones sobre el papel antiinflamatorio de la estimulación eléctrica del nervio vago, sobre todo en el contexto de hemorragias y shock séptico [75].

En resumen, mientras más se sabe acerca de la fisiología de la estimulación autonómica, la aplicabilidad del ENV es probable que se extienda y amplíe.



---

# OBJETIVOS

---



Aunque el beneficio de la estimulación vagal en la epilepsia refractaria ha sido demostrado en estudios controlados [24, 69, 166, 208], los trabajos realizados con posterioridad para valorar su eficacia a largo plazo en la práctica clínica [26, 54, 148, 195, 206, 213] fueron estudios abiertos, con criterios heterogéneos en la selección de los pacientes y con resultados dispares (tasa de respuesta entre el 34 al 59%).

Hasta la fecha no se han identificado de forma concluyente posibles factores predictivos de respuesta al estimulador del nervio vago.

Por ello en el presente estudio, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

- Evaluar la eficacia del estimulador del nervio vago en nuestra serie de pacientes con epilepsia refractaria, en cuanto a reducción del número de crisis y número de fármacos antiepilépticos.
- Analizar los efectos secundarios relacionadas con la estimulación vagal.
- Determinar los posibles factores predictivos de respuesta, en cuanto a variables epidemiológicas y clínicas, técnicas complementarias (vídeo-EEG y resonancia magnética) y subgrupos de pacientes (pacientes tratados con ciclo rápido, libres de crisis y síndrome de Lennox Gastaut).



---

# **PACIENTES Y MÉTODOS**

---



### **3.1. Población de estudio y muestra**

En el presente estudio se han incluido los pacientes con epilepsia refractaria intervenidos mediante la implantación del estimulador del nervio vago (ENV), en la Unidad de Epilepsia del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela desde el año 2003.

### **3.2. Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con un seguimiento mayor de 6 meses después de la implantación.
- Documentación de las crisis antes de la implantación y en el periodo de seguimiento.
- Evaluación prequirúrgica estandarizada para cirugía de la epilepsia (que incluya como mínimo monitorización con vídeo-EEG y RM cerebral).

### **3.3. Diseño**

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.

### **3.4. Metodología de recogida de datos**

Las historias clínicas fueron revisadas para recoger información en relación con la semiología y cuantificación de las crisis, evaluación neurológica y neuropsicológica, RM, PET, SPECT y vídeo-EEG, así como el seguimiento de la evolución clínica. En aquellos casos en que existía algún déficit de información, se completó en las visitas de seguimiento o, cuando fue necesario, mediante entrevista telefónica realizada por el mismo clínico.

En cuanto a la frecuencia de crisis, se recopiló el número de crisis al mes, 3 meses antes de la implantación y durante el tiempo de seguimiento, a los 6 meses y posteriormente cada 12 meses.

El tipo de crisis fue determinado de acuerdo con la clasificación de crisis epilépticas propuestas por la ILAE (tabla 2).

### **3.5. Variables analizadas en el estudio.**

Realizamos la recopilación de datos en todos los pacientes a los que se implantó el ENV y las variables recogidas pueden agruparse, siguiendo un criterio cronológico respecto a la implantación del ENV, en variables preoperatorias y de seguimiento.

#### **3.5.1. Variables preoperatorias.**

Las variables preoperatorias se recogieron de la historia clínica y de las pruebas complementarias, fundamentalmente vídeo-EEG, RM, test neuropsicológicos y en su caso SPECT y PET interictal.

- Características epidemiológicas: sexo, edad en el momento de implantación del ENV,
- Características clínicas: duración de la epilepsia, frecuencia basal de crisis (frecuencia media de crisis en los 3 meses anteriores al procedimiento), factores de riesgo de epilepsia, presencia de retraso mental, aura, estado epiléptico (EE) y número de fármacos antiepilépticos (FAEs) previos al tratamiento con ENV.
- Tipos de crisis: de acuerdo a la clasificación de la ILAE, se determinó la presencia de crisis parcial simple (CPS), crisis parcial compleja (CPC), crisis primariamente generalizada (CPG) y crisis secundariamente generalizada (CSG).

Según las características clínicas y electrofisiológicas, se dividió a los pacientes de acuerdo al tipo de epilepsia en dos grupos: epilepsia focal o generalizada.

Según los resultados del vídeo-EEG, la localización de la descarga epiléptica se clasificó en: frontal, parietal, temporal, occipital, generalizada, bitemporal o combinación de algunas de las anteriores.

Se analizó:

- Presencia u ausencia de descarga temporal.
- Presencia u ausencia de lesión en la RM.

Se registraron también las complicaciones quirúrgicas registradas en el postoperatorio inmediato (hasta los 7 días).



### **3.5.2. Variables de seguimiento.**

Se estableció el tiempo de seguimiento o evolución como el transcurrido entre la implantación y la última revisión documentada. No hubo ninguna pérdida de seguimiento. En un paciente el tiempo de seguimiento se limitó a 38 meses, ya que falleció a causa de un traumatismo craneoencefálico grave secundario a una crisis comicial.

Para analizar la evolución en la frecuencia de las crisis se definió la variable respuesta para cada momento de acuerdo a la siguiente fórmula = (frecuencia de crisis basal - frecuencia de crisis en un momento determinado de seguimiento) / frecuencia de crisis basal.

La respuesta se expresa en porcentaje:

- toma el valor 100% cuando la frecuencia de crisis en el momento de seguimiento analizado es 0,
- toma valor 0% cuando se mantiene la frecuencia basal de crisis
- toma valores negativos cuando hay un incremento respecto a la frecuencia basal.

Por tanto, la efectividad del tratamiento con el ENV fue definida como el porcentaje de reducción de la frecuencia de crisis total para cada período de seguimiento, en comparación a la frecuencia de las crisis en los 3 meses anteriores al implante.

La variable respuesta se categorizó para establecer la definición de respondedor en aquellos pacientes con una reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia de crisis en comparación con el nivel basal antes del implante.

Los pacientes libres de crisis se definieron como los que no presentaron crisis durante al menos 6 meses de seguimiento.

Se estableció la reducción media de las crisis y el tiempo necesario hasta obtener respuesta.

Durante el seguimiento, los parámetros del estimulador se cambiaron a fin de alcanzar la terapia óptima para cada paciente individualmente.

Se determinaron los efectos secundarios crónicos, asociados a los incrementos de estimulación.

### **3.6. Metodología estadística**

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (según sean o no paramétricas en su distribución) y las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje.

Para estudiar la efectividad del tratamiento con el ENV, se tomó como variable de respuesta la evolución de la frecuencia de crisis en relación a la situación basal, como se ha descrito previamente. Esta variable se analizó a los 6 meses, al año y en la última revisión realizada.

Se trató como variable continua el porcentaje de reducción de crisis respecto al basal y como variable categórica dicotómica el alcanzar o no una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de crisis respecto a la situación basal.

Como indicador de efectividad del ENV, se analizó también la evolución en el número de fármacos respecto a la situación basal.

La relación entre respuesta y frecuencia basal de crisis, se analizó como variable categórica, clasificando a los pacientes según presentaran una frecuencia mayor o menor que la mediana.

Para estudiar su influencia en la respuesta, se realizó un análisis univariante de las siguientes características: duración de la epilepsia, edad a la cirugía, presencia de factores de riesgo de epilepsia, aura epiléptica, retraso mental, estado epiléptico; tipo y frecuencia de crisis; presencia de lesión (RM) y presencia de descarga temporal (vídeo-EEG).

Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se empleó la *t* de Student o la prueba de Mann-Whitney, según la distribución fuese o no paramétrica. Por su parte, para la comparación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher. Para verificar la hipótesis de normalidad de las distribuciones se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para identificar las variables predictivas de respuesta al tratamiento con el ENV se empleó un modelo multivariante de regresión logística donde la variable dependiente fue el alcanzar una reducción  $>50\%$  respecto a la

frecuencia basal de crisis y como variables independientes la presencia de lesión, descarga temporal, edad y frecuencia basal de crisis.

En función de las variables asociadas a un posible valor predictivo de respuesta al tratamiento con el ENV, mediante un análisis de Kaplan- Meier se estudió la evolución de la respuesta a lo largo del tiempo de seguimiento, las diferencias entre los grupos se analizaron mediante la prueba de log-rank.

Como grupos específicos de estudio, se analizaron los pacientes con síndrome de Lennox Gastaut, tratados con ciclo rápido y los casos libres de crisis.

Para el análisis de datos se empleó el programa estadístico SPSS para Windows. En todos los casos se trabajó con un nivel de seguridad del 95%, considerándose significativos los valores de  $p < 0.05$ .



---

# RESULTADOS

---



#### 4.1. Variables preoperatorias de la muestra

El estimulador se implantó en un total de 40 pacientes, 18 (45%) eran varones y 22 (55%) mujeres. Según el tipo de epilepsia, 30 (75%) pacientes padecían epilepsia focal y 10 (25%) epilepsia generalizada (4 casos con SLG).

En la tabla 8 se resumen otras características relevantes del grupo.

Características de los pacientes con ENV	Media $\pm$ DS	Rango
Edad en la intervención (años)	35.8 $\pm$ 14.46	4-69
Duración de la epilepsia (años)	25.8 $\pm$ 13.54	1-68
Frecuencia de crisis (crisis/mes)	75.7 $\pm$ 139.22	3-600
Nº de FAEs previos	3.4 $\pm$ 0.70	2-5

Tabla 8. Características de los pacientes a los que se implantó el VNS.

Las características recogidas por vídeo-EEG y RM se reflejan en la tabla 9 y la figura 11.

Vídeo-EEG							Total
RM		Sin foco	Unilat. Dcha.	Unilat. Izda.	Bilateral	Generalizada	
	Ausencia de lesión	1	4	2	12	2	21(52.5%)
	Lesional Dcha.	0	1	0	2	0	3(7.5%)
	Lesional Izda.	0	0	2	8	1	11(27.5%)
	Bilateral	0	0	1	3	1	5(12.5%)
Total		1(2.5%)	5(12.5%)	5(12.5%)	25(62.5%)	4(10%)	40(100%)

Tabla 9. Correlación entre los hallazgos del vídeo-EEG y RM.

En el total de los pacientes a los que se implantó el estimulador vagal, sólo en 3 (7.5% sobre 40) de ellos se observa una concordancia entre los hallazgos de la RM y el vídeo-EEG. Uno corresponde a un paciente con descarga frontal derecha en vídeo-EEG, pero con una lesión isquémica en región occipital derecha en la RM.

En otro paciente en donde se evidenció descarga temporomesial izquierda asociada a esclerosis mesial ipsilateral, no se efectuó amigdalohipocampo-parahipocampectomía, porque no existía reserva de memoria suficiente en el test de Wada.

En el último caso, con una descarga en vídeo-EEG en región temporal izquierda y un área secuelar isquémica parieto-temporal izquierda no se realizó cirugía resectiva por rechazo del paciente.

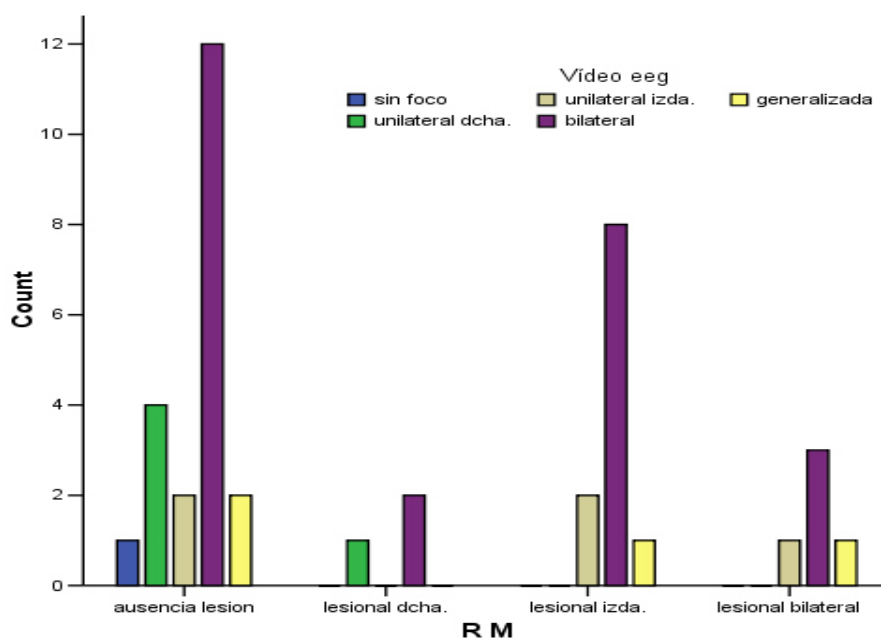


Figura 11: Distribución de los resultados de RM según resultados del vídeo-EEG.

Según se aprecia en el gráfico, en el vídeo-EEG se encontró descarga bilateral en 12 (57%) de los pacientes en los que no se objetivó lesión en RM y en 8 (72%) de los que presentaban en RM patología lesional izquierda.

En 11 pacientes fue precisa la realización de la implantación de electrodos de foramen oval para el registro de las crisis e intentar determinar la localización de la zona de inicio de crisis.

Sólo 2 pacientes fueron intervenidos previamente, realizándose callosotomía.



En un caso el dispositivo se tuvo que retirar por infección y en dos pacientes el seguimiento fue menor a 6 meses, por lo que la serie está compuesta por 37 pacientes.

#### **4.1.1. Distribución por sexo**

De los 37 pacientes analizados, 16 (43%) eran varones y 21 (57%) mujeres (figura12).

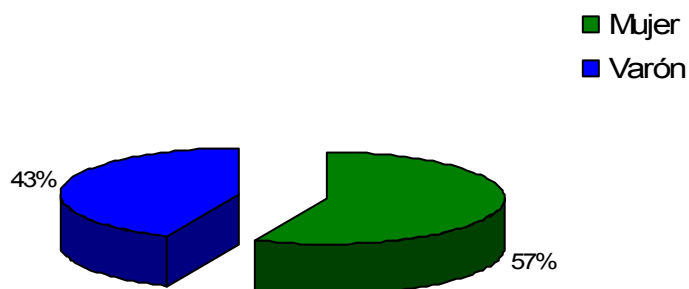


Figura 12: Distribución por sexo de la muestra.

#### **4.1.2. Edad de intervención**

La edad media en el momento de la cirugía fue de  $36.03 \pm 14.91$  años, el paciente más joven tenía 4 años y el mayor 72 años.

En la figura 13 se observa que en la década de 20 a 30 años se implantó el ENV en el 37.83% (14) de los pacientes. Seguido por otro grupo de 8 (21.62%) pacientes entre los 50 y 60 años. Sólo en 3 pacientes se realizó la cirugía antes de los 20 años.

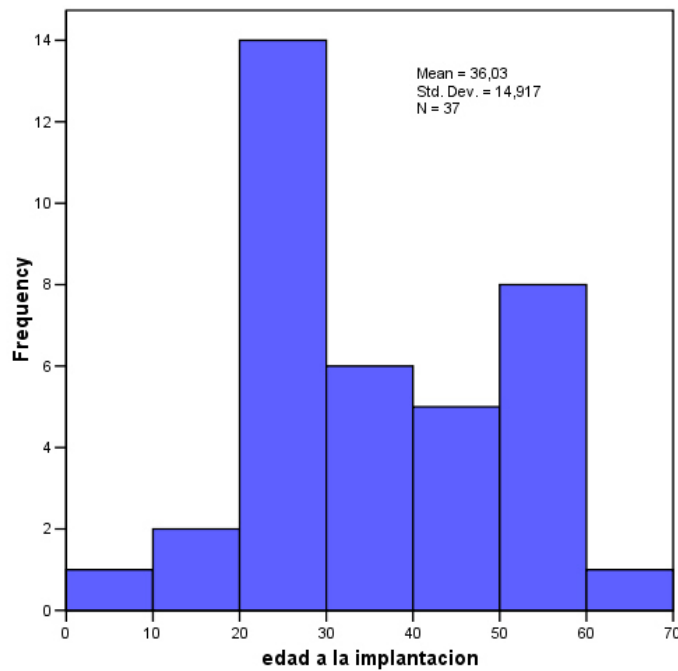


Figura 13: Distribución según la edad de la implantación.

#### 4.1.3. Duración de la epilepsia

La duración media de la epilepsia fue de  $25.78 \pm 14.04$  años.

El 83.8% (31) de los pacientes presentaban entre 10 y 40 años de evolución de su enfermedad. Sólo en 2 pacientes se realizó la intervención antes de los 10 años de duración de la epilepsia (figura 14).

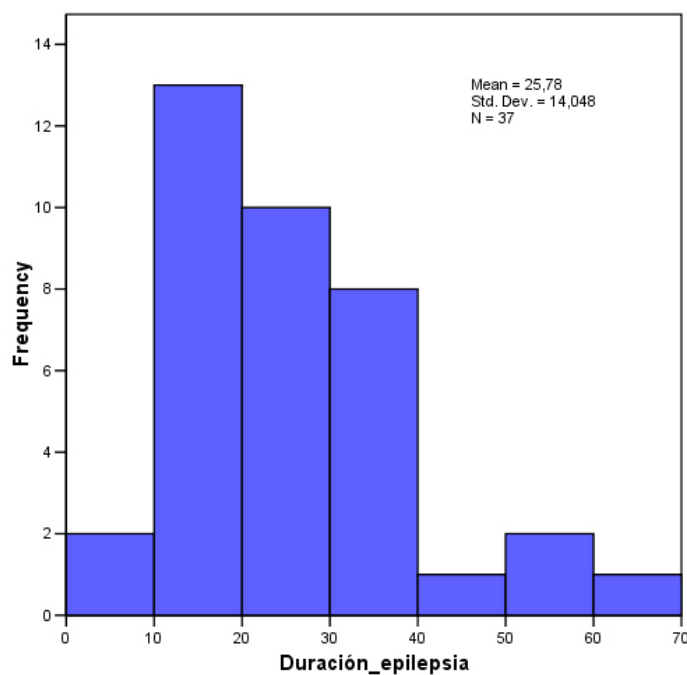


Figura 14: Distribución según la duración de la epilepsia.

#### **4.1.4. Factores de riesgo de epilepsia**

Se consideraron factores de riesgo de epilepsia, los antecedentes familiares de epilepsia, el antecedente de crisis febriles, meningitis, traumatismos craneoencefálicos a edad precoz y la anoxia connatal.

Se halló que 14 (38%) pacientes presentaron 1 o más de estos antecedentes (figura 15).

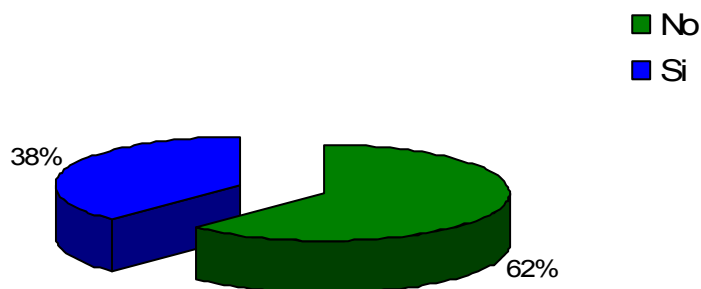


Figura 15: Presencia de factores de riesgo.

#### **4.1.5. Presencia de aura**

La presencia de aura es propia de determinadas crisis epilépticas, especialmente de las crisis parciales complejas y desde el punto de vista de la terapia con el ENV, su valor cobraría importancia para la utilización del imán.

De los 37 pacientes, sólo 12 (32%) presentaban aura epiléptica (figura 16).

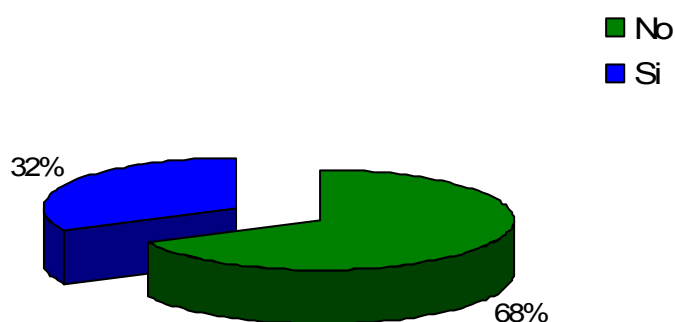


Figura 16: Presencia de aura.

#### **4.1.6. Presencia de retraso mental**

Es característica la presencia de retraso mental en pacientes con epilepsia severa y de larga duración, especialmente en algunos síndromes epilépticos, como el síndrome de Lennox Gastaut.

En nuestra serie 18 (49%) pacientes presentaron retraso entre moderado y grave (figura 17).

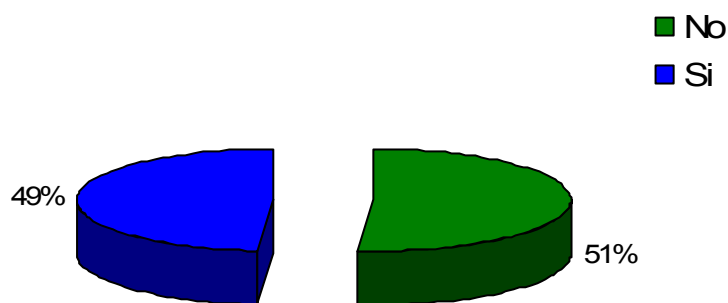


Figura 17: Grafico según exista retraso mental.

#### **4.1.7. Presencia de estado epiléptico**

Se ha demostrado que el grado de refractariedad a la terapia farmacológica puede reflejarse por el desarrollo estado epiléptico (EE). En nuestro estudio, se observó la presencia de EE en 7 (19%) de los pacientes (figura 18).

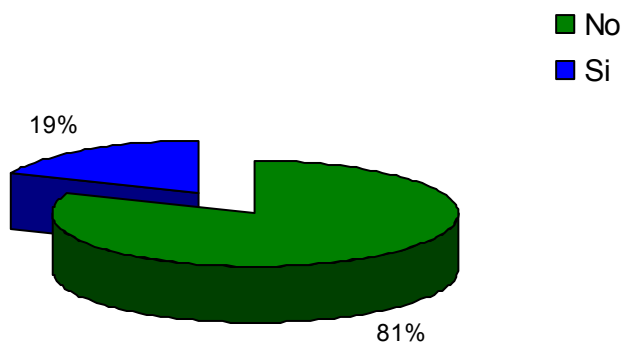


Figura 18: Presencia de estado epiléptico.

#### 4.1.8. Tipo de crisis

Se observó que 3 (8%) de los pacientes tenían crisis parciales simples (CPS), 11 (30%) crisis primariamente generalizadas (CPG), 19 (51%) crisis secundariamente generalizadas (CSG) y 31 (84%) crisis parciales complejas (CPC) (figura 19).

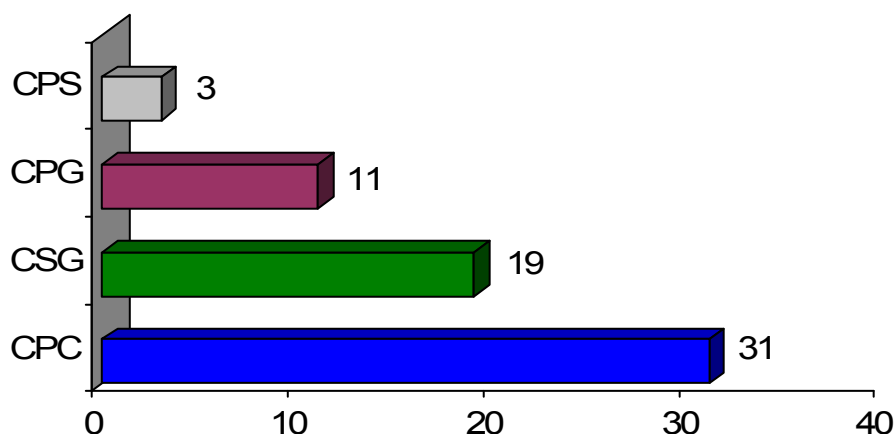


Figura 19: Distribución de la muestra según el tipo de crisis.

#### 4.1.9. Frecuencia basal de crisis

La frecuencia media de crisis era de  $80.97 \pm 143.59$  crisis al mes, siendo la mediana de 20 crisis al mes, con valores que oscilaban entre 3 a 600.

Como observamos en la figura 20, 5 pacientes presentaban más de 150 crisis/mes.

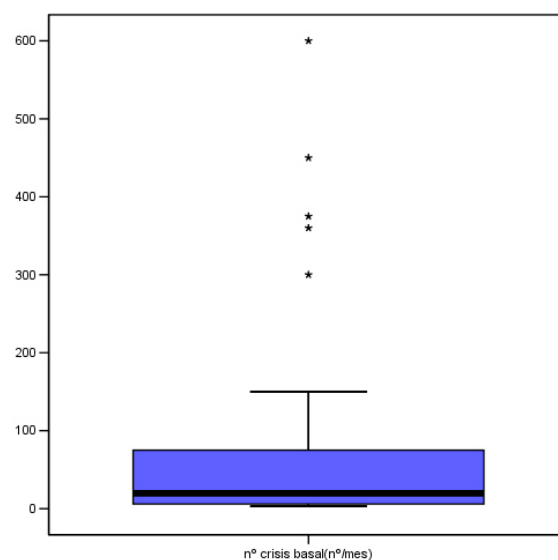


Figura 20: Frecuencia basal de crisis.

#### **4.1.10. Fármacos antiepilépticos previos**

La cantidad de fármacos antiepilépticos (FAEs) administrados previamente oscilaba entre 2 a 5 fármacos, pero en la mayor parte de los pacientes la variación era entre 3 a 4, siendo la mediana de 3 fármacos y la media  $3.4 \pm 0.7$  (figura 21).

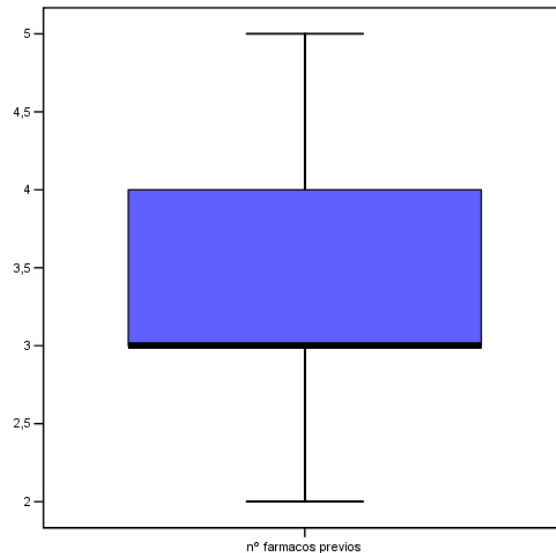


Figura 21: Distribución del número de FAEs previos al ENV.

#### **4.1.11. Tipo de epilepsia**

Según los datos aportados por la exploración neurológica y los exámenes complementarios, el tipo de epilepsia se clasificó en focal y generalizada, 28 (76%) de los pacientes tenían epilepsia focal y 9 (24%) generalizada (figura 22).

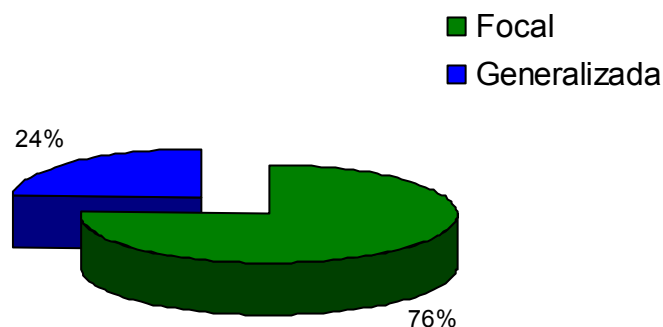


Figura 22: Distribución según el tipo de epilepsia.

#### **4.1.12. Localización de la descarga epiléptica**

La localización de la descarga epiléptica, se clasificó según las distintas regiones anatómicas en frontal, parietal, temporal, occipital, generalizadas y combinadas. Estas dos últimas entidades se definieron como generalizada cuando no se podía establecer una delimitación de las áreas afectadas y combinadas cuando existía más de un área anatómica afectada. Estas denominaciones se establecieron basándose principalmente en los datos de la evaluación neurológica y vídeo-EEG.

Observamos en la figura 23 que el 48% (18) de los pacientes presentaban localización temporal de la descarga epiléptica, mientras que en 5 (14%) pacientes la localización fue frontal, 3 (8%) tenían afección de 2 o más regiones (combinadas) y 11 (30%) casos generalizadas (9 con afectación difusa y 2 casos con descarga generalizada pero con una zona irritativa temporal independiente).

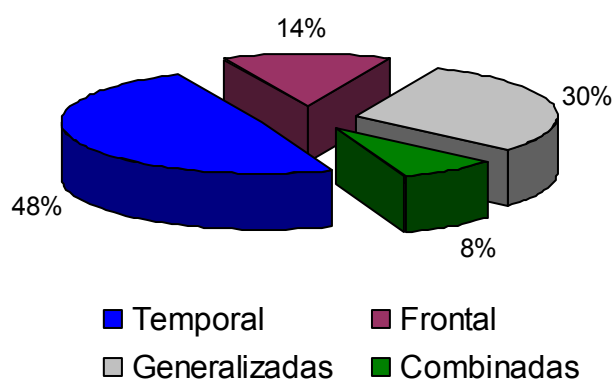


Figura 23: Distribución según la localización de la descarga.

#### 4.1.13. Presencia de descarga temporal en vídeo-EEG

Se realizó un análisis detallado de la participación del área temporal en la actividad electrofisiológica del vídeo-EEG, según los datos observados en el vídeo-EEG de superficie y en los casos necesarios, con la ayuda de electrodos de foramen oval. Se comprobó que 18 (49%) pacientes tenían descarga sólo temporal, 3 (8%) ésta y otras zonas, 9 (24%) pacientes presentaban una actividad eléctrica generalizada y 7 (19%) no tenían descarga temporal (figura 24).

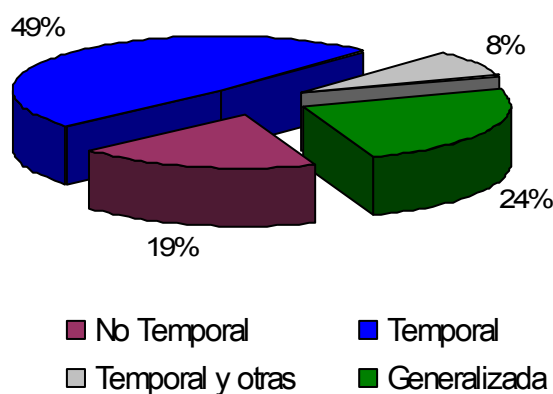


Figura 24: Distribución según la presencia de descarga temporal.

#### 4.1.14. Hallazgos en resonancia magnética

Los hallazgos muestran ausencia de lesión en 20 (55%) pacientes, esclerosis mesial en 6 (16%), atrofia focal en 4 (11%), heterotopias en 3 (8%), hipodensidad isquémica secuelar en 2 (5%) y 2 (5%) pacientes presentaron otras lesiones (tubers corticales e hipoplasia frontal en 1 caso y cambios de señal inespecíficos en córtex frontal en otro) (figura 25).

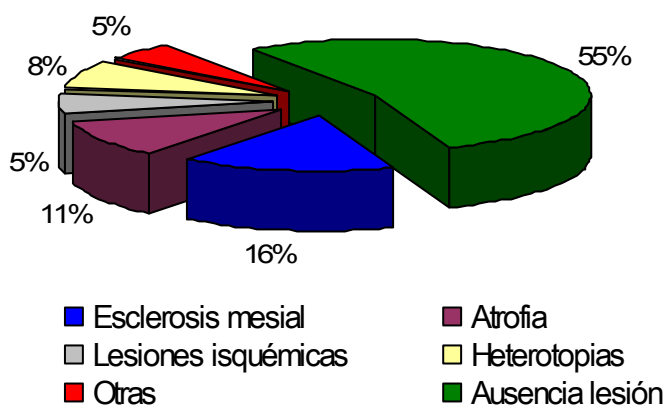


Figura 25: Distribución según los hallazgos en RM.



## **4.2. Variables de seguimiento**

### **4.2.1. Tiempo de seguimiento**

El tiempo medio de seguimiento fue de  $39.22 \pm 22.87$  meses. La mayoría, 30 (81%) de los pacientes tienen más de 20 meses de seguimiento.

Se aprecia en la figura 26 que la distribución presenta una forma bimodal, con un ascenso entre los 20 y 30 meses de evolución y otro menos acentuado entre los 60 y 70 meses.

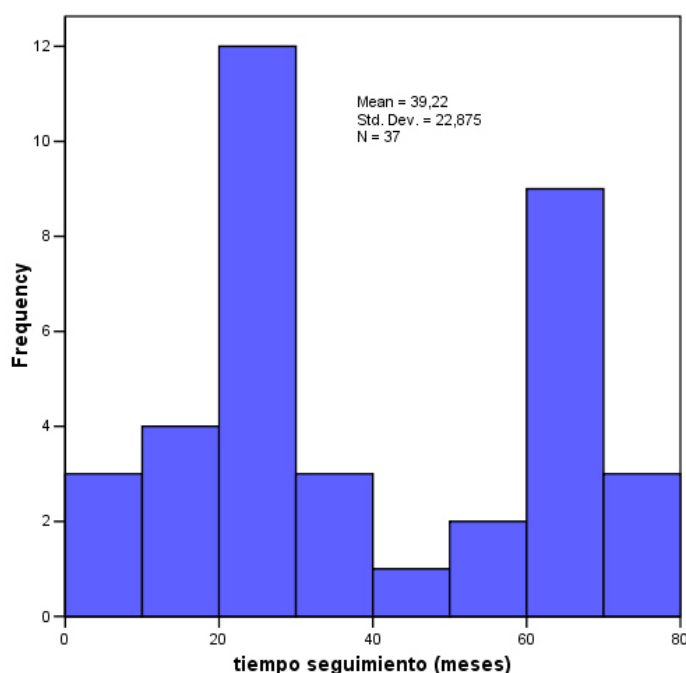


Figura 26: Distribución según el tiempo de seguimiento.

### **4.2.2. Respuesta a la terapia del estimulador del nervio vago**

#### **4.2.2.1. Evolución del número de crisis**

Al estudiar la evolución del número de crisis en el transcurso del tiempo de seguimiento, se observó que 5 pacientes presentaban más de 150 crisis al mes antes de iniciar la terapia del ENV. En la última revisión, sólo 2 de éstos 5 pacientes continuaban con más de 150 crisis al mes. Uno de ellos era un caso con una frecuencia de crisis basales de 600 que pasó a 300 crisis al mes, y otro que de 450 crisis basales pasó a 400 crisis al mes.

Como se observa en la figura 27, la mediana de crisis fue de 20 antes de la implantación del ENV, 12 a los 6 meses, 9 a los 12 meses y 8 en la última visita de seguimiento realizada.

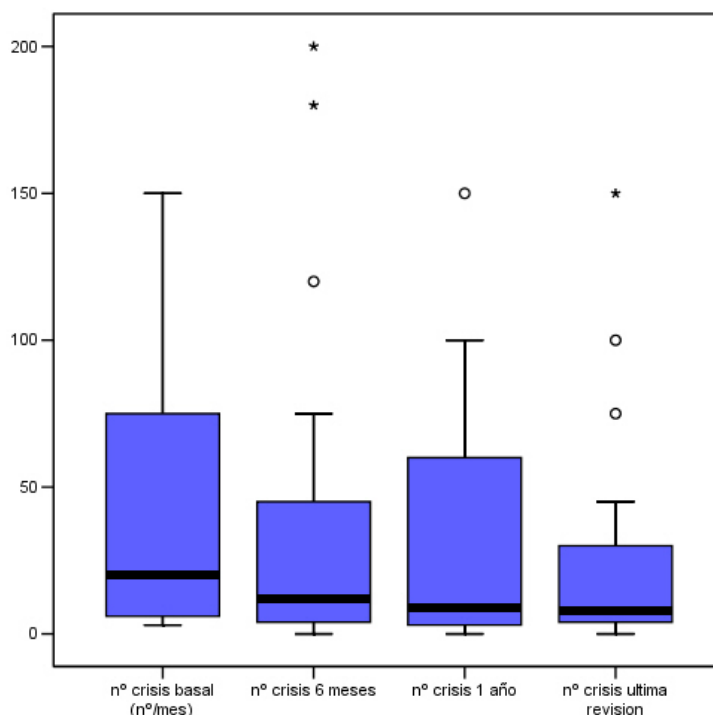


Figura 27: Frecuencia de crisis desde el momento basal hasta la última revisión.

En el gráfico no se incluyeron los pacientes descritos anteriormente con más de 150 crisis al mes, para facilitar la comprensión de los datos.

#### 4.2.2.2. Porcentaje de pacientes con respuesta

El porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta a los 6 meses fue de 51.4% (19/37 pacientes) y al año respondieron 19/33 pacientes (57.6%). En la última revisión obtuvieron una reducción  $\geq 50\%$  23 (62.2%) de los 37 pacientes.

De los 37 pacientes analizados, 29 (78.4%) alcanzaron una reducción  $\geq 50\%$ , respecto al número basal de crisis, en algún momento de su seguimiento.

En los respondedores, se determinó la presencia de descarga temporal en el vídeo-EEG en 19 (65.5%) de los pacientes y 16 (55.2%) de ellos presentaban lesión en la RM.

En la tabla 10 se resumen las características de los pacientes con respuesta con respecto al resto.

Características de los pacientes	Con Respuesta	Sin Respuesta	p
Edad en la intervención (años)	38.17 ± 13.97	28.25 ± 16.68	0.06
Duración de la epilepsia (años)	27.14 ± 13.77	20.88 ± 14.86	0.25
Frecuencia de crisis (crisis/mes)	80.76 ± 144.42	81.75 ± 150.38	0.62

Tabla 10: Diferencias entre las características de los pacientes con y sin respuesta.

#### 4.2.2.3. Evolución de la respuesta en el tiempo

En el total de la serie, la frecuencia media de crisis descendió del  $80.97 \pm 143.59$  antes del ENV a  $52.85 \pm 94.10$  tras 6 meses de seguimiento, con un valor similar al año ( $51.74 \pm 95.47$ ). En la última revisión la frecuencia media fue  $37 \pm 82.51$  crisis al mes.

Apreciamos en la figura 28 la reducción de la frecuencia de crisis con el transcurso del tiempo de seguimiento, así como un descenso en la dispersión de los datos.

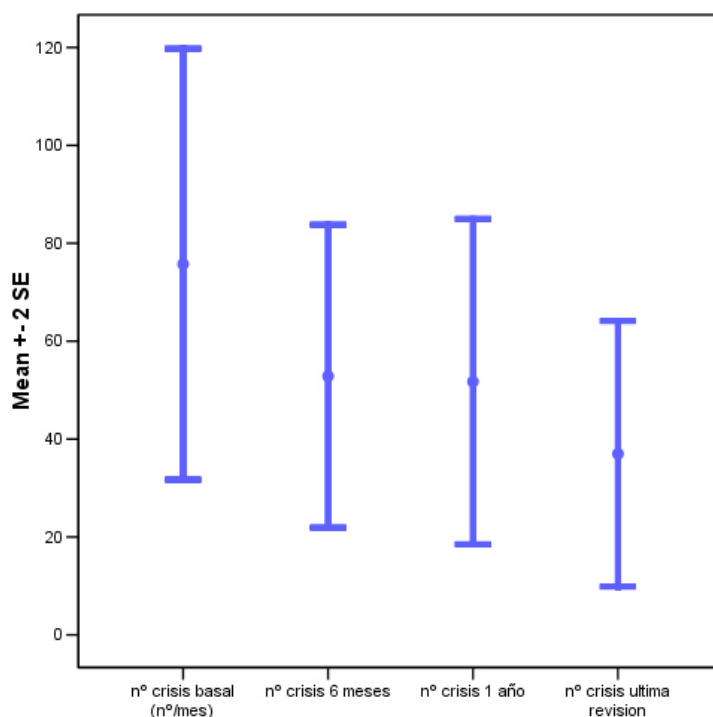


Figura 28: Evolución de la respuesta en el tiempo.

Analizando el porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis respecto a su valor basal, se observa a los 6 meses una reducción media del 7.75%, al año la reducción media es de 32.49 % y en la última revisión del 47.23 %. Este

incremento en el porcentaje medio de reducción en la frecuencia de crisis se representa en la figura 29.

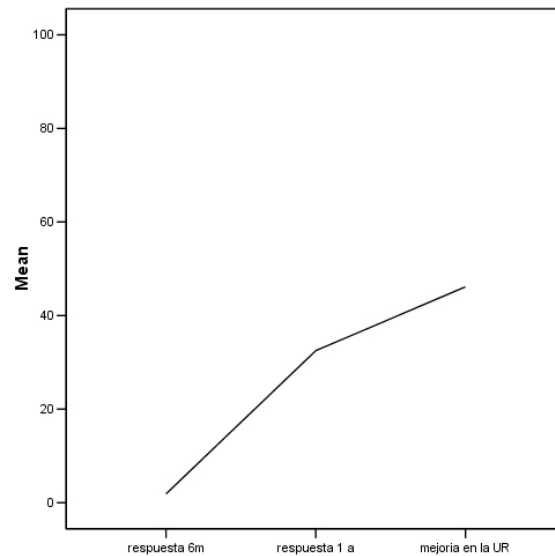


Figura 29: Evolución de la reducción de la frecuencia media de crisis en el tiempo de seguimiento.

Analizando el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta, es decir una reducción de crisis mayor al 50% respecto a su frecuencia basal, se determina que a los 6 meses 51.4% tuvieron una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis, al año la respuesta ascendió a 57.6% y en la última revisión 62.2%, como se evidencia en la figura 30.

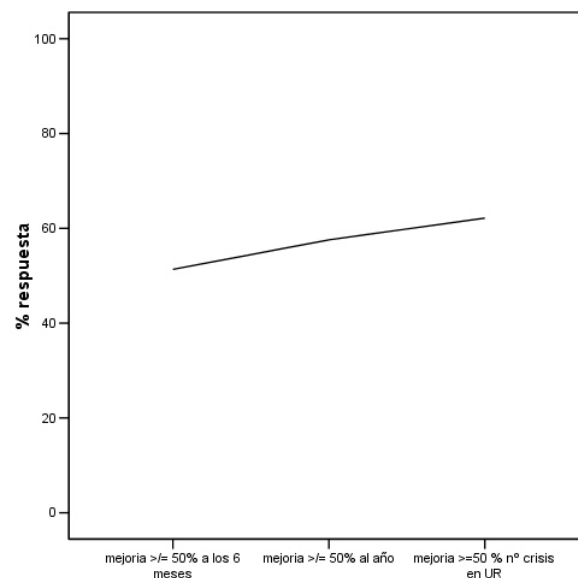


Figura 30: Evolución de la respuesta (reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de crisis respecto al valor basal) en el tiempo de seguimiento.

#### 4.2.2.4. Tiempo hasta alcanzar respuesta

Apreciamos que 19 (51.35%) pacientes alcanzaron una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia basal de crisis, antes de los 10 meses de seguimiento y 11 (29.72%) antes de los 15 meses (figura 31). El tiempo medio hasta alcanzar una disminución del 50% del número basal de crisis fue de  $13.14 \pm 11.90$  meses. En 7 (18.91%) pacientes la respuesta fue más tardía.

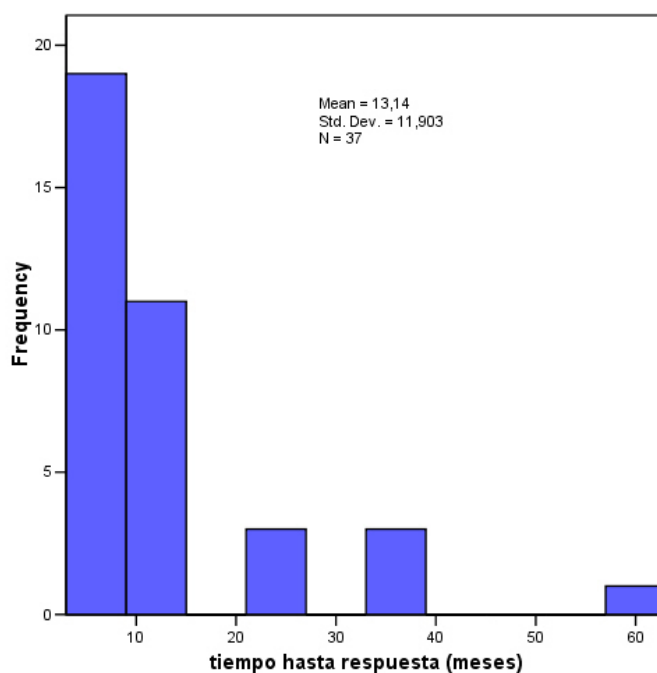


Figura 31: Tiempo hasta alcanzar respuesta.

#### 4.2.2.5. Respuesta en la última revisión

La reducción media en la frecuencia de las crisis fue de  $47.23 \pm 39.41$ .

Como se aprecia en la figura 32 un 62.2% (23) de los pacientes continúan respondiendo a la terapia, o sea, tienen una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis en la última revisión realizada.

Existen 11 (29.7%) pacientes que no alcanzaron respuesta, aunque se beneficiaron de algún porcentaje de reducción de crisis. En 3 pacientes no se evidenció reducción en la frecuencia de crisis.

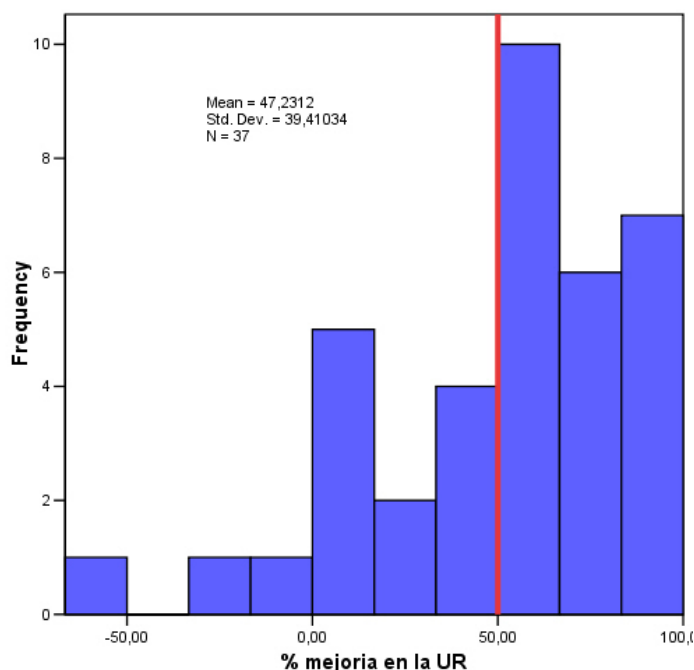


Figura 32: Distribución en el porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis en última revisión (UR).

#### 4.2.2.6. Relación entre la respuesta al ENV y el número de fármacos antiepilépticos

Se comparó en cada paciente el número de FAEs previos a la cirugía con los que recibe en la última revisión (UR) y su relación con la respuesta a la terapia del ENV.

El número medio de FAEs en los pacientes en los que se consiguió respuesta fue  $3.39 \pm 0.72$  en el tratamiento previo al ENV y  $3.48 \pm 0.51$  en la última revisión.

En el grupo que no respondió el número medio de FAEs fue  $3.43 \pm 0.75$  en el tratamiento previo al VNS y  $3.71 \pm 0.91$  en la última revisión (figura 33).

No existían diferencias estadísticamente significativas entre los FAEs previos y en la última revisión en los pacientes con respuesta ( $p=0.52$ ).

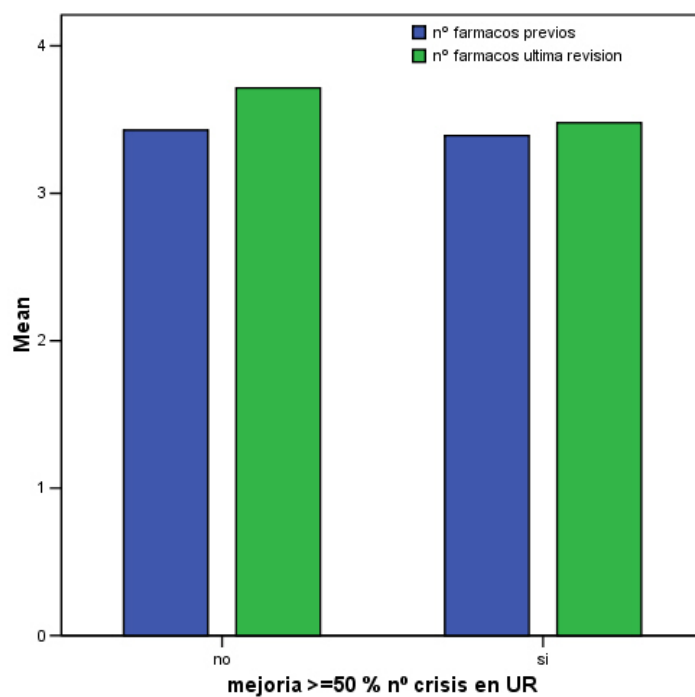


Figura 33: Relación entre la respuesta y el número de FAEs.

### **4.2.3. Análisis de la respuesta a los 6 meses y en la última revisión**

#### **4.2.3.1. Análisis de la respuesta según variables epidemiológicas y clínicas**

##### **4.2.3.1.1. Edad de la cirugía y duración de la epilepsia**

Observamos que en los pacientes que alcanzaron respuesta a los 6 meses, la edad media de la implantación fue  $39.05 \pm 15.90$  años y la duración media de la enfermedad  $27.63 \pm 15.61$  años, mientras que en los no respondedores la edad de la implantación fue  $32.83 \pm 13.50$  y la duración de la epilepsia  $23.83 \pm 12.32$  años.

En la última revisión, la edad media de la cirugía y la duración media de la epilepsia fue de  $35.61 \pm 12.40$  y  $25.74 \pm 11.75$  años, respectivamente. En los no respondedores estos valores fueron de  $36.71 \pm 18.84$  años de edad en la cirugía y  $25,86 \pm 17,68$  años de duración de la epilepsia. Las diferencias entre los respondedores y no respondedores no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.83$  edad de la cirugía,  $p=0.98$  duración de la epilepsia).

Como se puede apreciar en la figura 34 la dispersión de los datos en los respondedores es menor que en los no respondedores.

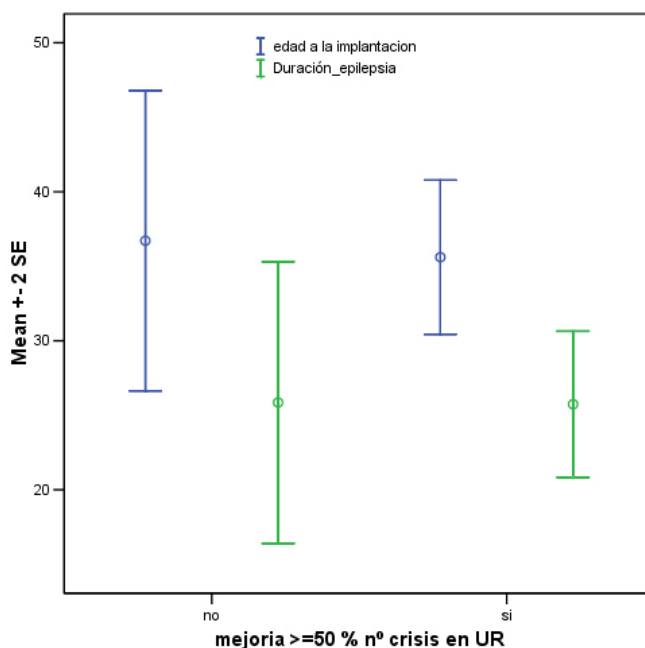


Figura 34: Respuesta según edad de cirugía y duración epilepsia.



#### 4.2.3.1.2. Factores de riesgo de epilepsia

A los 6 meses, 7/14 (50%) de los pacientes con factores de riesgo de epilepsia alcanzaron respuesta, en comparación con 12/23 (52.2%) de los pacientes sin factores de riesgo ( $p=1$ ).

En la última revisión, el número de pacientes con factores de riesgo que respondió se incrementó al 71.4% (10 pacientes), frente a 56.5% (13 pacientes) del grupo sin factores de riesgo que respondieron, sin hallarse una asociación estadísticamente significativa ( $p=0.49$ ) (figura 35).

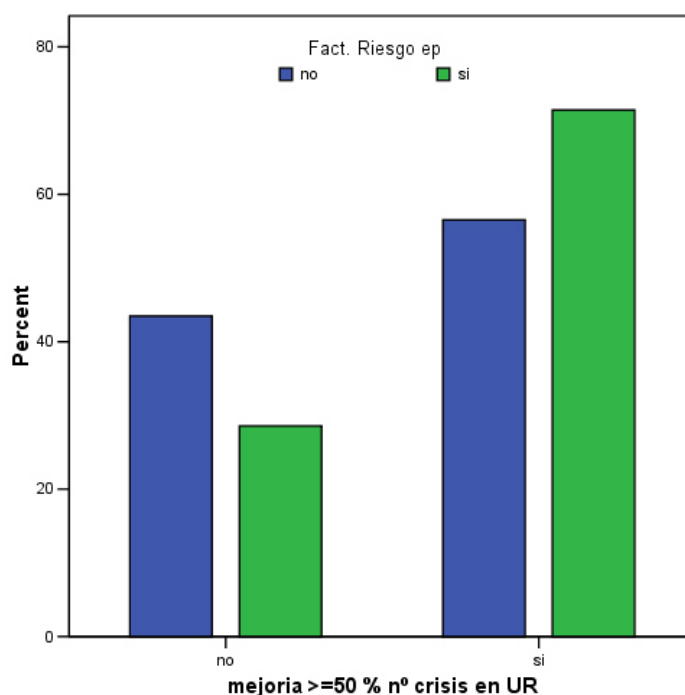


Figura 35: Respuesta según la presencia de factores de riesgo.

#### 4.2.3.1.3. Aura epiléptica

De los 12 pacientes que presentaban aura, a los 6 meses 8 (66.7%) de ellos consiguieron respuesta, con respecto a 11 (44%) de los 25 pacientes sin aura, sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.29$ ).

Aunque en la última revisión el número de pacientes que continuaba respondiendo en los pacientes con aura fue el mismo, 8 pacientes (66.7%), en el grupo sin aura alcanzaron respuesta 15 pacientes (60%), sin demostrarse tampoco diferencias estadísticamente significativas ( $p=1$ ) (figura 36).

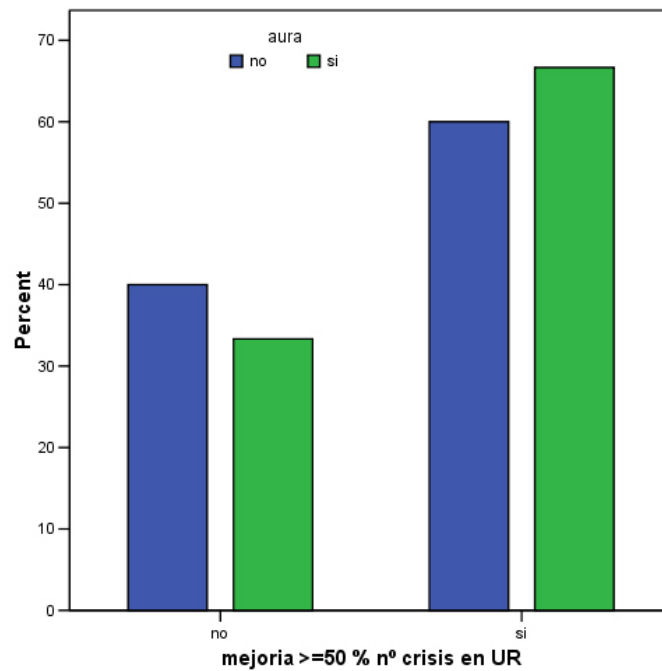


Figura 36: Respuesta según la presencia de aura.

#### 4.2.3.1.4. Retraso mental

A los 6 meses, 12 (63.2%) de los pacientes sin retraso mental alcanzaron respuesta, en comparación con sólo 7 (38.9%) de los pacientes con retraso, sin evidenciarse significación estadística ( $p=0.19$ ).

En la última revisión, los pacientes sin retraso que continuaron respondiendo a la terapia del ENV fueron 11/19 (57.9%), y en los pacientes con retraso 12/18 (66.7%) alcanzaron respuesta ( $p=0.73$ ) (figura 37).

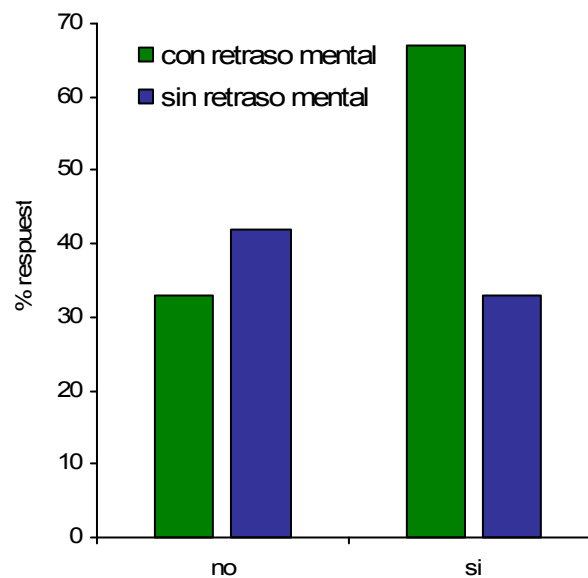


Figura 37: Respuesta según la presencia de retraso mental.

#### 4.2.3.1.5. Estado epiléptico

Sólo 7 pacientes presentaron EE durante la evolución de su enfermedad.

Al comparar estos casos con el resto de los pacientes, no se observó diferencias significativas en la respuesta al ENV a los 6 meses ( $p=1$ ), ya que de los 7, 4 (57.1%) consiguieron respuesta y 3 (42.9%) no. Aunque en la última revisión el número de pacientes que alcanzó respuesta aumento a 6/7 (85.7%), no hubo tampoco diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.21$ ) (figura 38).

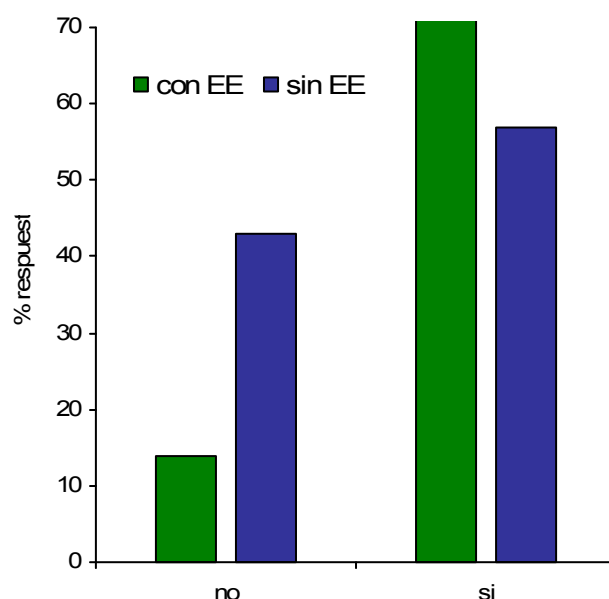


Figura 38: Respuesta según la presencia de estado epiléptico.

#### 4.2.3.1.6. Tipo de epilepsia

Los pacientes con epilepsia focal que tuvieron respuesta a los 6 meses fueron 16/28 (57.1%), en comparación con 3/9 (33.3%) con epilepsia generalizada, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.26$ ).

En la última revisión obtuvieron respuesta 17 pacientes (60.7%) con epilepsia focal y 6 (66.7%) con epilepsia generalizada ( $p=1$ ), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (figura 39).

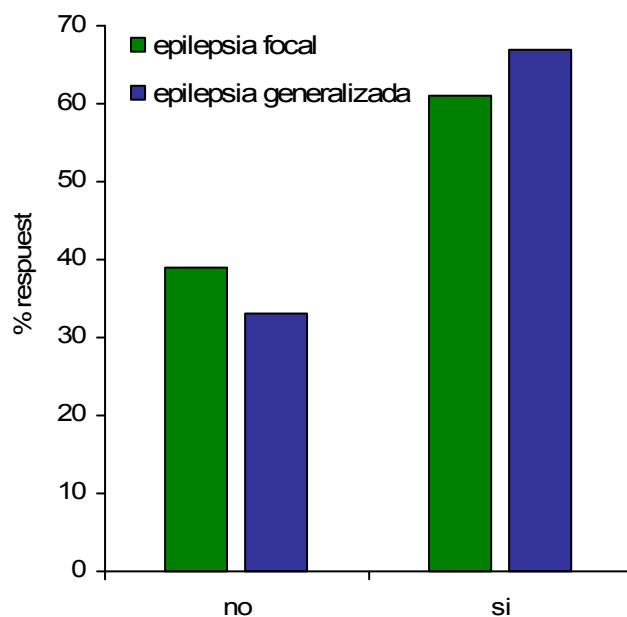


Figura 39: Respuesta según tipo de epilepsia.

#### 4.2.3.1.7. Análisis de las crisis

Los pacientes se clasificaron según el tipo de las crisis en 2 grupos: con un tipo de crisis o con crisis múltiples, es decir, con dos o más tipos de crisis.

Al comparar la respuesta a los 6 meses se observó que 13/22 pacientes (59.1%) con crisis múltiples obtuvieron respuesta y 6/15 (40%) de los que tenían sólo un tipo de crisis ( $p=0.32$ ).

En la última revisión se observó que 15/22 (68.2%) pacientes con crisis múltiples respondieron, a diferencia de los pacientes con crisis única donde 8/15 (53.3%) alcanzaron respuesta ( $p=0.49$ ) (figura 40).

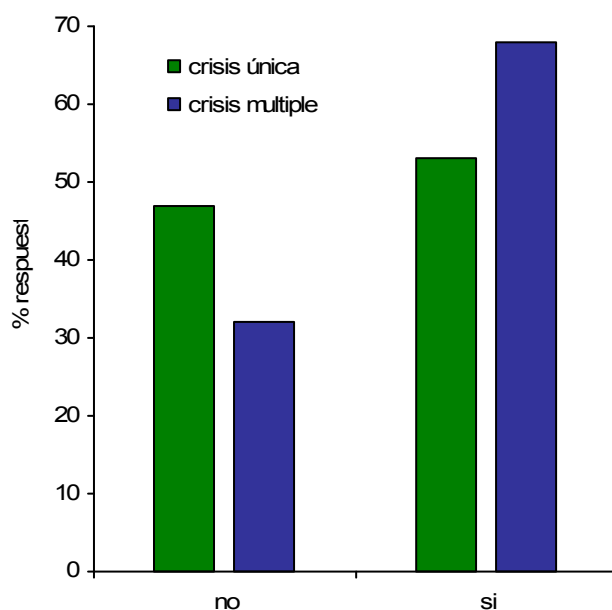


Figura 40: Respuesta según la presencia de crisis única o múltiple.

#### 4.2.3.1.8. Análisis de la localización de las crisis

Los pacientes se agruparon según la presencia de crisis en el mismo hemisferio cerebral ( $n=14$ ) y los que presentaban descargas bilateralmente ( $n=24$ ). En este último grupo se encontraban fundamentalmente pacientes con descarga bitemporal y generalizadas.

A los 6 meses, se observó que 8 pacientes con descarga unilateral (57.1%) respondieron frente a 11 (47.8%) de los que tenían descargas bilaterales ( $p=0.73$ ).

En la última revisión 7 (50%) de los pacientes con descarga unilateral continuaban manteniendo respuesta y 16 (69.6%) en los de descarga bihemisférica, sin llegar a ser estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.30$ ) (figura 41).

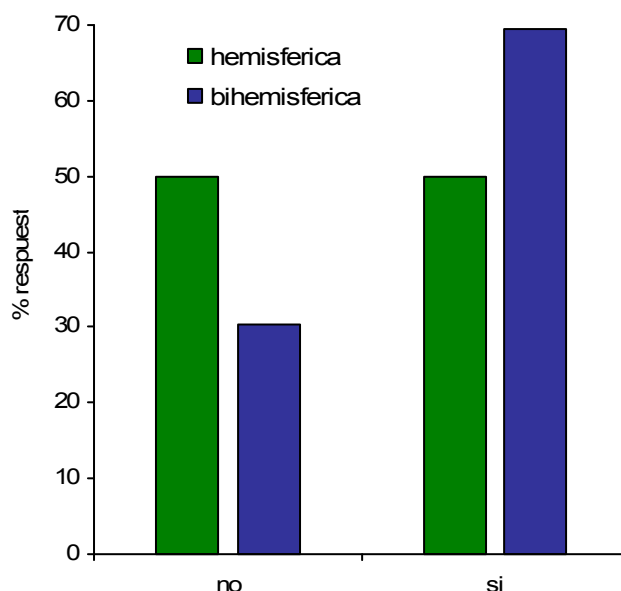


Figura 41: Respuesta según la descarga hemisférica.

Por otra parte, se compararon los pacientes según presentaran descarga temporal, bitemporal, generalizadas y otras (frontal, parietal, occipital o combinadas). Se determinó la respuesta a los 6 meses, llegando al 75% (6 pacientes) en la afección temporal, 58.3% (7 pacientes) bitemporal, 36.4% (4 casos) generalizadas y 33.3% (2 casos) en el resto, sin encontrarse diferencias significativas entre ellas ( $p=0.30$ ). En la última revisión los porcentajes fueron 50% (4 pacientes), 66.7% (8 pacientes), 72.7% (8 casos) y 50% (3 casos), respectivamente ( $p=0.68$ ).

En la figura 42 se aprecian los datos del número de pacientes con cada tipo de descarga epiléptica. A la izquierda, sin sombreado, los pacientes que obtuvieron respuesta en la última revisión; mientras que a la derecha, sombreados, se representan los pacientes no respondedores.

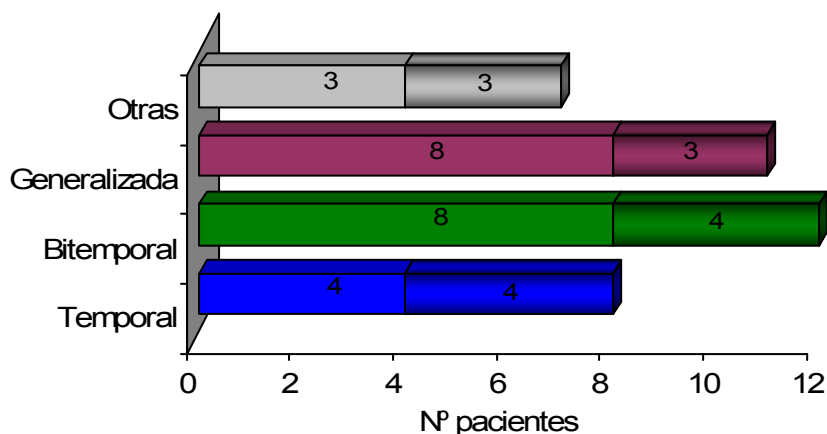


Figura 42: Respuesta en la UR según localización de las crisis.

#### 4.2.3.1.9. Respuesta según frecuencia basal de crisis

Analizando la respuesta en función del tiempo de seguimiento, se encontró que el tiempo medio hasta la respuesta fue de 10 meses (IC 95% 6, 15) en los pacientes con menos de 20 crisis al mes frente a 25 meses (IC 95% 15, 36) en los pacientes con frecuencia mayor de 20 crisis al mes, siendo este hallazgo estadísticamente significativo ( $p=0.024$ ;  $\log \text{rank}=5.07$ ) (figura 43).

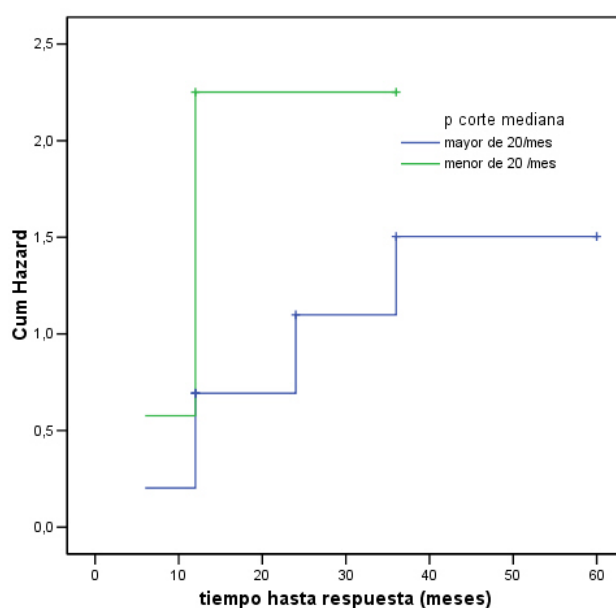


Figura 43: Tiempo hasta respuesta según la frecuencia basal de crisis.

Si se analiza el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta, a los 6 meses y en la última revisión, según la frecuencia basal fuera mayor o menor que la mediana, se observa a los 6 meses que 13/19 (68.4%) de los pacientes con menos de 20 crisis al mes tenían una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis, frente a 6/18 (33.3%) de los pacientes con más de 20 crisis al mes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( **$p=0.05$** ).

En la última revisión, alcanzaron respuesta 12 (63.2%) pacientes con menos de 20 crisis/mes y 11 (61.1%) de los que tenía más de 20 crisis/mes ( $p=1$ ).

En la figura 44 podemos apreciar las diferencias existentes a los 6 meses con la posterior mejoría de los pacientes con mayor número de crisis.

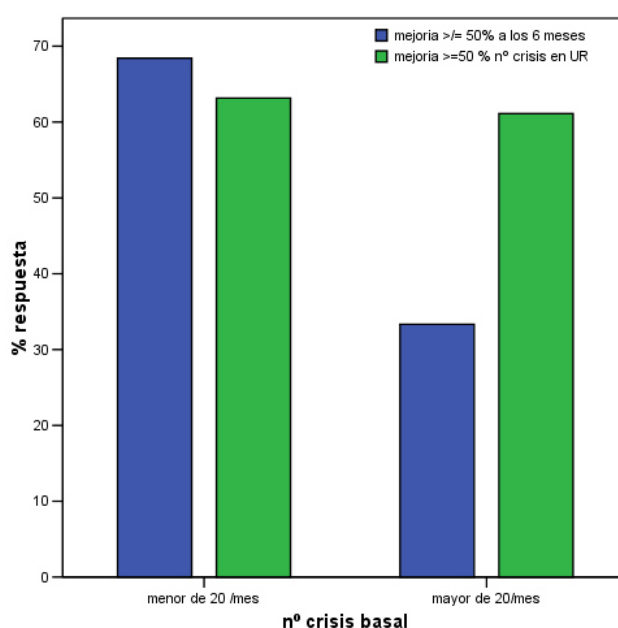


Figura 44: Respuesta según la frecuencia basal de crisis.

#### 4.2.3.2. Análisis de la respuesta según características del vídeo-EEG y resonancia magnética

##### 4.2.3.2.1. Vídeo-EEG: Evolución según la presencia de descarga temporal

Se observó una frecuencia basal de crisis menor en los pacientes con descarga temporal con una frecuencia media de 60.64, en comparación con los pacientes sin descarga temporal con una media de 110.80.

La reducción de las crisis se hizo evidente en los casos con descarga temporal desde los 6 meses, con una reducción de casi la mitad de la frecuencia media de crisis (media: 33.59), pero sin alcanzar diferencias significativas con respecto al grupo sin descarga temporal ( $p=0.07$ ).

En la última revisión tanto los pacientes con descarga temporal y no temporal presentaron una reducción relevante del número de crisis, con una frecuencia media de 28.77 y 49.06 respectivamente (figura 45).

En la tabla 11 se reflejan las diferencias entre los pacientes con descarga temporal y no temporal.

Descarga en vídeo-EEG		basal	6 meses	1 año	UR
Temporal	Media $\pm$ DS	60.64 $\pm$ 142.06	33.59 $\pm$ 82.14	33.16 $\pm$ 75.74	28.77 $\pm$ 68.47
	Mediana	11	5.5	3.5	5
No Temporal	Media $\pm$ DS	110.80 $\pm$ 145.41	81.1 $\pm$ 105.90	74.03 $\pm$ 113.54.	49.06 $\pm$ 101.04
	Mediana	30	30	30	12

Tabla 11: Frecuencia de crisis en el seguimiento según la descarga en vídeo-EEG.



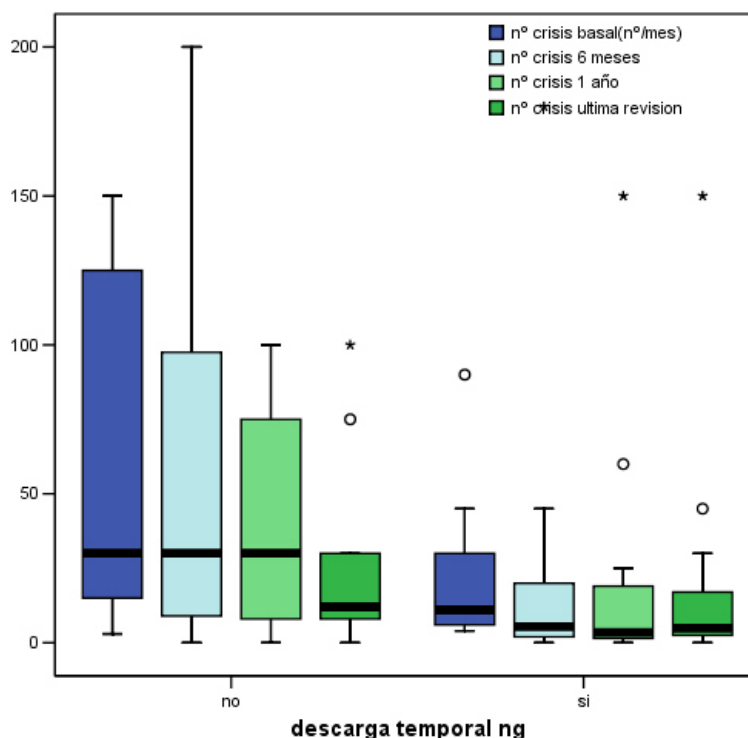


Figura 45: Frecuencia de crisis en el tiempo según descarga temporal.

En el gráfico se recogen los pacientes con frecuencia de crisis menor a 200/mes. Quedan excluidos (a efectos de una mayor claridad en la representación grafica) 3 casos que no presentan descarga temporal y 2 con descarga temporal.

Los pacientes con descarga temporal alcanzan respuesta en forma más precoz y en mayor número (19/22) respecto a los pacientes sin descarga temporal (10/15).

El tiempo medio de seguimiento hasta obtener respuesta en los 19 pacientes con descarga temporal fue de 11 meses (IC 95% 7, 16), frente a 26 meses (IC 95% 15, 38) que precisaron los 10 pacientes que no tenían descarga temporal. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0.037$ ;  $\log \text{rank}=4.33$ ) (figura 46).

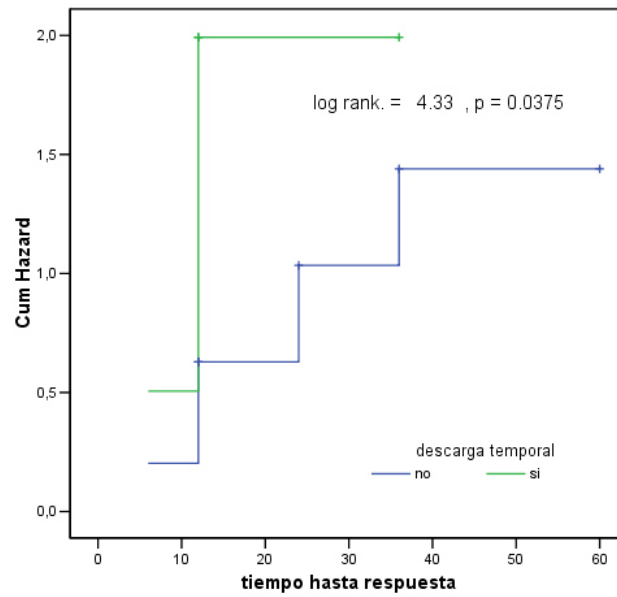


Figura 46: Tiempo hasta respuesta según descarga temporal.

A los 6 meses de los 19 pacientes (51.4%) que obtuvieron respuesta, 14 (63.6%) tenían descarga temporal, frente a 5 (33.3%) sin descarga temporal, sin llegar a ser esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.07$ ) (figura 47).

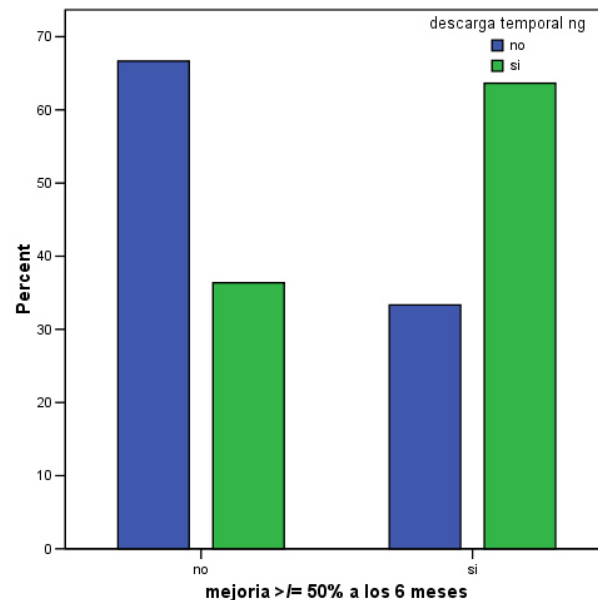


Figura 47: Respuesta a los 6 meses de seguimiento según descarga temporal

En la última revisión 14 (63,6%) de los pacientes con afectación temporal en el vídeo-EEG obtuvieron respuesta, frente a 9 (60%) sin descarga temporal, sin determinarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.54$ ).

Se analizó el porcentaje de pacientes (según tengan o no descarga temporal) que alcanzan respuesta (disminución  $\geq 50\%$  en la frecuencia basal de crisis) en los tres puntos de seguimiento: 6 meses, 1 año y UR.

Observamos en la figura 48, que el porcentaje de pacientes con descarga temporal que alcanzó respuesta fue francamente mayor a los 6 meses y al año, con respecto a los pacientes sin descarga temporal. A los 6 meses 14 de 22 pacientes con descarga temporal presentaban respuesta, en comparación a 5 de 15 pacientes sin descarga temporal. Al año, esta diferencia persiste, donde 13 de 18 pacientes con descarga temporal tienen respuesta, con respecto a 6 de 15 pacientes sin descarga temporal.

En la última revisión, las diferencias son menos acentuadas alcanzando respuesta 14 pacientes con descarga temporal y 9 sin descarga temporal.

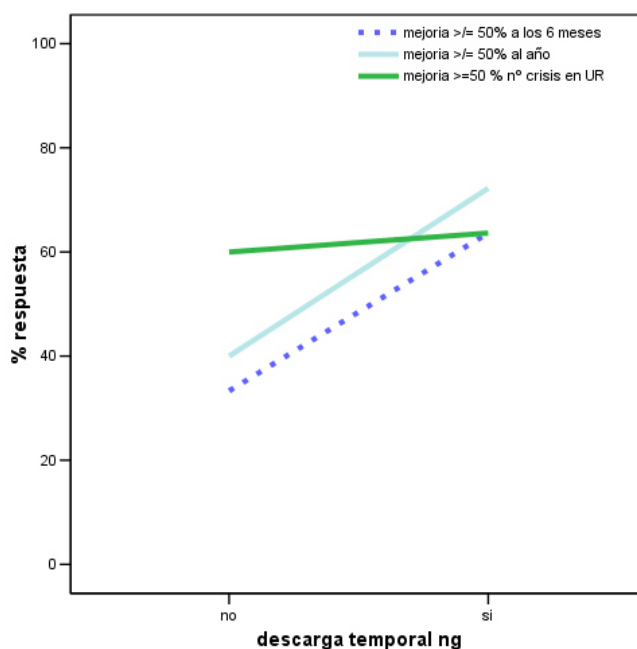


Figura 48: Respuesta en el tiempo según descarga temporal.

#### 4.2.3.2.2. Resonancia magnética: Evolución según la presencia de lesión

Al contrario de lo observado en la descarga temporal, los valores basales de frecuencia de crisis de los pacientes con lesión fueron mayores que en aquellos que no presentaban lesión. A los 6 meses y al año, se observa una reducción de crisis en ambos grupos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa sólo en la última revisión (**p=0.02**) (figura 49). En la tabla 12 se reflejan las diferencias entre los pacientes con descarga temporal y no temporal.

RM		basal	6 meses	1 año	UR
Lesión	Media ± DS	93.41 ± 143.07	65.71 ± 104.73	67.84 ± 124.50	38.88 ± 95.22
	Mediana	20	12	4.5	6
No Lesión	Media ± DS	70.40 ± 146.88	41.92 ± 85.25	41.27 ± 72.59	35.40 ± 72.51
	Mediana	30	11	11	9

Tabla 12: Frecuencia de crisis en el seguimiento según los hallazgos en RM.

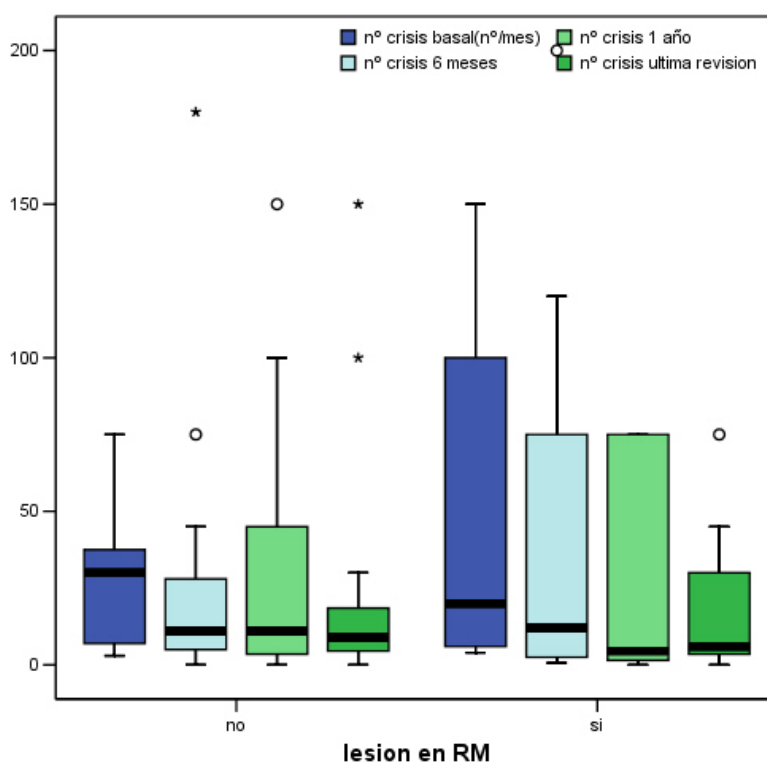


Figura 49: Frecuencia de crisis en el tiempo según la presencia de lesión en RM.

En el gráfico se recogen los pacientes con frecuencia de crisis menor a 200/mes, quedan excluidos 3 casos con lesión y 2 sin lesión en RM, para mayor claridad en la representación.

Al estudiar el tiempo hasta alcanzar respuesta, según la presencia de lesión, mediante curvas de Kaplan – Meier, se observa un tiempo medio de 12 meses (IC 95% 8, 17) para obtener respuesta ante la presencia de lesión en RM, en comparación con 25 meses (IC 95% 13, 36) en los que no tenían lesión (figura 50).

La presencia de lesión en RM no fue indicativa de repuesta precoz, ya que la diferencia en alcanzar respuesta entre los pacientes con o sin lesión no fue estadísticamente significativa ( $p=0.13$ , log rank=2.29).

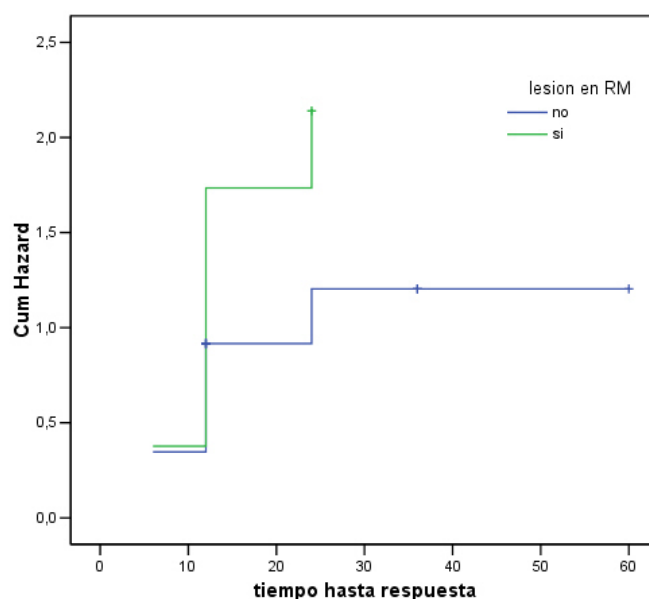


Figura 50: Tiempo hasta respuesta según lesión en RM.

A los 6 meses, 9/17 (52.9%) pacientes con lesión en RM respondieron a la terapia, en comparación a 10/20 (50%) de los pacientes sin lesión, sin demostrarse diferencias estadísticas ( $p=0.56$ )

En la última revisión, 14 (82.4%) pacientes con lesión alcanzaron una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis, frente a 9 (45%) sin lesión, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( **$p=0.02$** ) (figura 51).

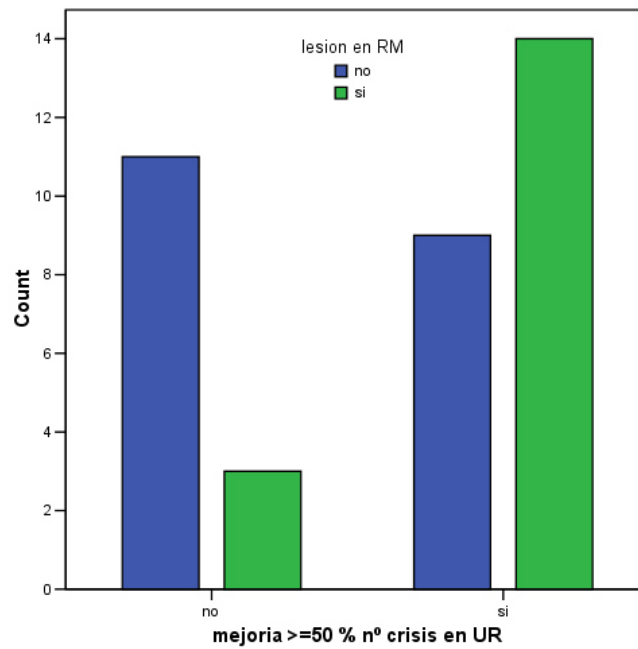


Figura 51: Respuesta en la UR según la presencia de lesión.

Desglosando la información en los distintos periodos de tiempo, se observa en la figura 52, que el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta se incrementa gradualmente durante el seguimiento. A los 6 meses (9/17 pacientes), con un ascenso posterior acentuado al año (9/13), y aún mayor (14/17 casos) en la última revisión.

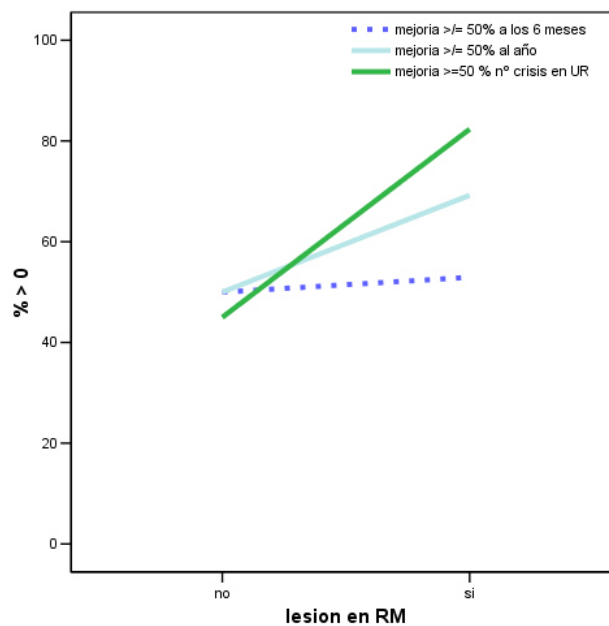


Figura 52: Respuesta en el tiempo según presencia de lesión.

#### 4.2.3.2.3. Respuesta según la presencia conjunta de descarga temporal en vídeo-EEG y lesión en RM

A los 6 meses de evolución 8 pacientes de los que presentaban respuesta tenían lesión en RM y descarga temporal en vídeo-EEG y en la última revisión este número de pacientes fue 9. Al comparar estos pacientes con el resto del grupo no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ni a los 6 meses ( $p=0,1$ ), ni en la última revisión ( $p=0.91$ ).

Para analizar la importancia pronóstica en la respuesta al ENV, de la presencia de descarga temporal, lesión y frecuencia basal de crisis, se realizó un análisis de regresión logística para la variable dependiente respuesta (reducción nº crisis > 50% respecto al basal).

Dado que se identificó la presencia de interacción entre la presencia de lesión y descarga temporal,  $p=0.017$ , se realizó un segundo análisis por separado en los subgrupos de pacientes con o sin descarga temporal.

En los pacientes con descarga temporal, el tener lesión en RM supone un OR (Odds Ratio) de 3.94 (IC 95% 1.01 a 15.29), o sea, tienen una probabilidad casi 4 veces mayor de responder en la última revisión en comparación con el resto de los pacientes, con un IC 95% (1.017, 15.29). Esta probabilidad es independiente de la frecuencia de las crisis como se muestra en la tabla 13.

En los pacientes sin descarga temporal, no se puede demostrar si la presencia de lesión en RM influye en la respuesta, ya que el OR es de 0.63 (IC 95% 0.07 a 5.57).

Descarga en vídeo-EEG	Variables	OR	IC 95% OR
Temporal	Frec. crisis	1.005	1.001, 1.009
	Lesión RM	<b>3.944</b>	<b>1.017, 15.290</b>
No Temporal	Frec. crisis	1.004	0.996, 1.013
	Lesión RM	0.634	0.072, 5.574

Tabla 13. Probabilidad de respuesta ante la descarga temporal con/sin lesión en RM.

#### **4.2.4. Análisis de subgrupos**

##### **4.2.4.1. Pacientes con estimulación con ciclo rápido**

El ciclo rápido, está determinado por un cambio en los parámetros de estimulación ON/OFF, con un periodo ON de 7 segundos y un periodo OFF de sólo 18 o 21 segundos. Este grupo está formado por 9 pacientes, en los que los parámetros estándar no consiguieron eficacia. Estos pacientes presentan un tiempo medio de seguimiento de 59 meses, pero el tiempo de evolución con el ciclo rápido es de tan sólo de 6 meses. En la tabla 14 se resumen las características clínicas y epidemiológicas del grupo.

	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	<b>Rango</b>
Edad en la intervención (años)	39. 5 $\pm$ 13.49	21-58
Duración de la epilepsia (años)	29 $\pm$ 12.7	15-54
Frecuencia de crisis (crisis/mes)	81.67 $\pm$ 120	4-375

Tabla 14. Características de los pacientes con estimulación con ciclo rápido.

A los 6 meses estos pacientes no mostraron mejoría con el tratamiento, al año se evidenció sólo una ligera mejoría con una media de crisis de  $57.5 \pm 85.77$  y en la última revisión el número medio de crisis al mes fue  $15.38 \pm 12.04$ .

En la última revisión 6 (66.7%) pacientes tuvieron una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis y 3 (33.3%) de ellos una reducción  $\geq 75\%$  de las crisis.

Como apreciamos en la figura 53, 2 pacientes presentaron una reducción sólo del 20% en la frecuencia de crisis, 4 una reducción entre el 40 al 80% de las crisis y finalmente en 3 casos los porcentajes de reducción fueron mayores de 80%.



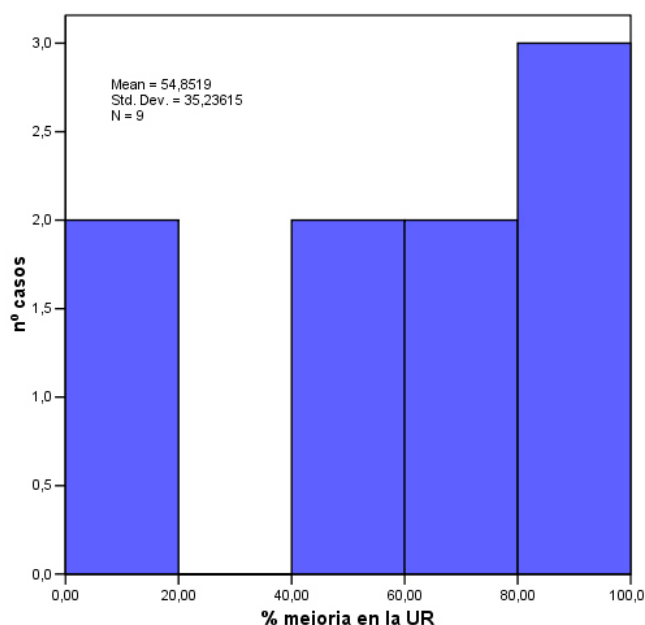


Figura 53: Respuesta en pacientes con estimulación con ciclo rápido.

#### 4.2.4.2. Pacientes libres de crisis

Se consideran libres de crisis a los pacientes que en algún momento de su seguimiento consiguieron una reducción del 100% de la frecuencia de las crisis durante por lo menos 6 meses de evolución. En la tabla 15 se resumen las características clínicas y epidemiológicas del grupo compuesto por 6 pacientes.

	Media $\pm$ DS	Rango
Edad en la intervención (años)	32.67 $\pm$ 11.05	21-58
Duración de la epilepsia (años)	26 $\pm$ 11.83	15-54
Frecuencia de crisis (crisis/mes)	18.8 $\pm$ 16.20	4-45
Tiempo de seguimiento (meses)	60.17 $\pm$ 18.70	23-73

Tabla 15. Características de los pacientes libres de crisis.

Todos presentaban epilepsia focal, y en 5 de ellos de localización temporal. Sólo 2 casos presentaban lesión en RM.

El tiempo medio hasta alcanzar respuesta fue de 8 meses.

Como se observa en la figura 54 la reducción de las crisis se hizo evidente ya desde los 6 meses (media  $3.91 \pm 4.75$  crisis/mes), con respuesta aún mayor al año, con una media de  $1.5 \pm 1.64$ , con rangos entre 0 a 4 crisis al mes.

A los 2 y 3 años se incrementó nuevamente el número de crisis, consiguiendo nuevo control en los años siguientes y última revisión.

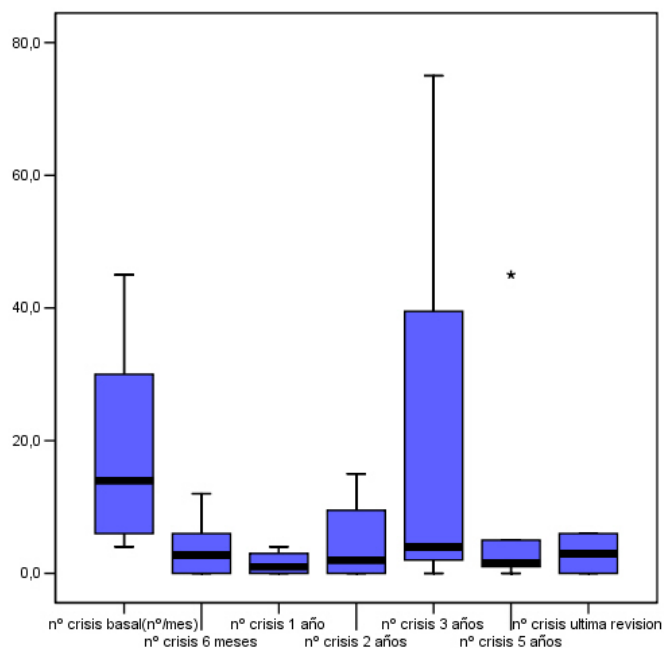


Figura 54: Frecuencia de crisis en pacientes libres de crisis.

Al desglosar la información, se evidencia que el ascenso en el número de crisis a los 2 y 3 años se produce por 2 pacientes que precisaron estimulación con ciclo rápido, con lo que se consiguió posterior control de las crisis.

En la última revisión, se comprobó que sólo 1 de estos pacientes no tiene una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis. En este período, el número medio de crisis fue de  $3 \pm 2.96$ , con rangos entre 0 a 6 crisis al mes. Sólo 2 pacientes se hallaron libres de crisis en la última revisión.

#### 4.2.4.3. Pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut

El número de pacientes con SLG fue de 4, de los cuales en 2 se había llevado a cabo una callosotomía y 2 rechazaron esta opción. El número basal de crisis fue mayor que el resto del grupo con una media de  $306 \pm 260.10$  crisis/mes, con rangos que oscilaban entre 75 a 600 crisis al mes. La edad de la cirugía y duración de la epilepsia fueron  $29.75 \pm 20.83$  y  $26 \pm 20.01$  años. Sólo 1 paciente presento estado epiléptico y los FAEs administrados previamente fueron  $3.5 \pm 1$ .

A los 6 meses 1 paciente consiguió una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis y en la última revisión observamos que 2 (50%) pacientes obtuvieron respuesta, 1 con el antecedente de cirugía previa y el otro no.

#### **4.2.5. Complicaciones, efectos secundarios y uso del imán**

##### **4.2.5.1. Complicaciones postoperatorias**

De los pacientes intervenidos, 7 (19%) presentaron complicaciones (figura 55). Estas incluyeron disfonía en 5 pacientes, infección en 1 paciente que también presentó disfonía, bradicardia en 1 y náuseas y vómitos en otro paciente.

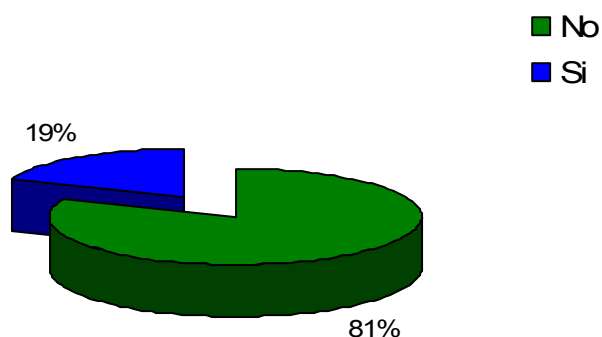


Figura 55: Presencia de complicaciones.

##### **4.2.5.2. Efectos secundarios asociados a la estimulación**

Al determinar los efectos adversos asociados al incremento de los parámetros de estimulación, se observó que éstas se presentaron en 13 (38%) pacientes (figura 56). Las complicaciones incluyeron disnea en 2 pacientes, tos en 3, dolor a nivel del generador en 4 y disfonía en 10 casos; 3 pacientes presentaron más de 1 efecto secundario.

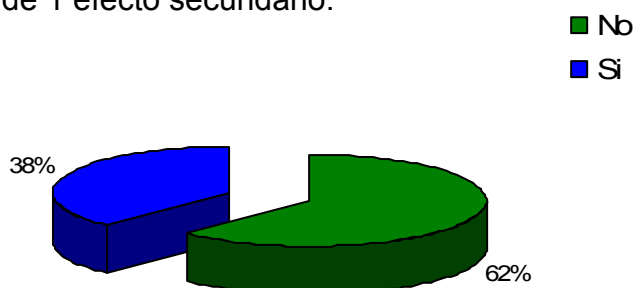


Figura 56: Presencia de efectos secundarios.

#### 4.2.5.3. Presencia de aura y relación con el uso del imán

Se analizó si la presencia de aura en los pacientes tenía influencia en la frecuencia del uso del imán. En 9/12 (75%) pacientes con aura se utilizó el imán, en relación a 12/25 (48%) de los pacientes sin aura ( $p=0.16$ ) (figura 57).

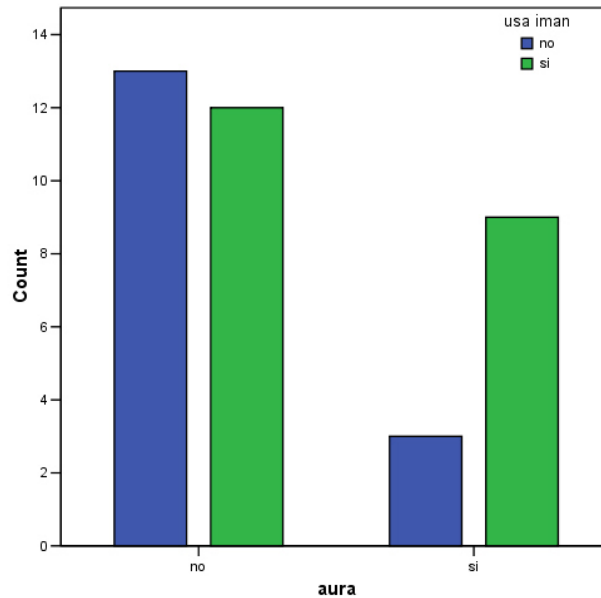


Figura 57: Uso del imán según presencia de aura.

---

# DISCUSIÓN

---



### **5.1. Eficacia del estimulador del nervio vago**

En este trabajo se incluyeron sólo los pacientes con un seguimiento superior a 6 meses, ya que los datos de la bibliografía muestran que la mejoría en la frecuencia de crisis ocurre 6 a 12 meses después del inicio de la terapia. En nuestra serie no existían diferencias significativas entre la respuesta a los 6 y 12 meses de evolución.

Los primeros 3 meses del tratamiento se excluyeron del análisis, ya que durante esta etapa los parámetros del estimulador no habían llegado a los ajustes que se cree son terapéuticos.

La mayoría de nuestros pacientes alcanzaron respuesta antes de los 10 meses de evolución y el resto antes de los 15 meses.

La reducción media en la frecuencia de las crisis fue del 47.23%. La tasa de respuesta, es decir una reducción de crisis mayor al 50% respecto a su frecuencia basal, a los 6 meses fue del 51.4%, al año del 57.6% y en la última revisión la respuesta ascendió a 62.2%.

Estos resultados, aunque congruentes con estudios previos, son difíciles de interpretar debido a la variabilidad de las características de los pacientes incluidos en otras series (tiempo de seguimiento, protocolos de estimulación y etiología de la epilepsia). Según la literatura actual la reducción media de la frecuencia de las crisis fue del 43% al 51% [117, 143, 187, 206]. El rango de tasas de respuesta en la última revisión en estudios abiertos anteriormente publicados osciló entre el 34% al 59% [26, 54, 148, 195, 206, 213].

Estos datos revelan que los pacientes tienen una mejoría continua y persistente con el transcurso del tiempo y coinciden con los publicados previamente [105, 139, 180, 212].

Como indicador de efectividad del ENV, se analizaron también el número de fármacos administrados en los distintos periodos evolutivos, con respecto a la situación basal. Se comprobó que en la última revisión no fue posible reducir los mismos y los cambios realizados no fueron significativos tras la terapia con el ENV.

En la literatura, existen escasos datos en cuanto a los cambios de los FAEs tras el inicio de la terapia con el ENV. Salinsky y cols. [180] demostraron una

reducción estadísticamente significativa de los FAEs en los pacientes con ENV en comparación con un grupo control. En cambio Kuba y cols. [117] observaron que en el 76.7% de los pacientes se incrementó el tratamiento farmacológico, lográndose una reducción de FAEs en sólo un 10% de los casos.

Aunque algunos autores afirman que el estimulador vagal no sólo conduce a una disminución en la frecuencia de crisis, sino también a un descenso en la duración e intensidad de las mismas [165, 218] y a una reducción de la gravedad y la duración de los síntomas postictales [5], en nuestra muestra no fue posible homogeneizar los datos y sacar conclusiones objetivas al respecto.

## **5.2. Respuesta según variables epidemiológicas y clínicas**

La influencia de los factores demográficos y características clínicas en el resultado de la cirugía resulta contradictoria al analizar la literatura.

### **5.2.1. Edad de la cirugía y duración de la epilepsia**

En la literatura, los resultados son discordantes con respecto a la edad de la cirugía, aunque en pacientes pediátricos no se han encontrado diferencias manifiestas en la respuesta al ENV en niños menores de 12 años en relación a adolescentes y tampoco existen conclusiones claras entorno a la mayor o menor respuesta en niños frente a adultos [4, 54, 117, 146, 163].

En nuestro estudio sólo existían 3 pacientes en edad pediátrica motivo por el cual no se pueden realizar comparaciones con el resto del grupo.

En nuestra serie, el 83.8% de los pacientes presentaban entre 10 y 40 años de evolución de su enfermedad y sólo en 2 pacientes se realizó la intervención antes de los 10 años de duración de la epilepsia. No se objetivan diferencias significativas al realizar el análisis de la duración de la epilepsia, tanto a los 6 meses como en la última revisión, entre los respondedores y no respondedores.

En cuanto a la posible influencia de la duración de la epilepsia sobre la respuesta al ENV, los datos de las distintas series son muy variables. Algunos autores no hallaron asociaciones significativas entre la respuesta y la duración



de la epilepsia [146, 220], mientras que otros establecieron que su mayor duración tenía un efecto significativo independiente sobre la eficacia del ENV [121]. A su vez, en algunas publicaciones pediátricas, la edad de inicio de la epilepsia fue un factor predictivo independiente de la intratabilidad [39, 224]. Sin embargo Schachter [186], así como Helmers y cols. [87] destacaron que cuando se inicia de forma precoz mejora el pronóstico.

Al comparar en el registro de Cyberonics los pacientes a los que se implantó el ENV en los 5 años posteriores a la aparición de su trastorno convulsivo (N=2745), con pacientes a los que se implantó antes o en los que se habían intentado cuatro o menos FAEs (Registro Adyuvante Temprano grupo EAR; N=120) se determinó que el 15% del grupo de AER no presentaron crisis a los 3 meses en comparación con el 4.4% de los del grupo control, siendo estos resultados estadísticamente significativos [169].

### **5.2.2. Factores de riesgo de epilepsia**

En nuestra serie los pacientes con factores de riesgo de epilepsia respondieron de manera similar a los que no tenían estos antecedentes. Estos resultados se hallan en concordancia con los de Vonck y cols. [213] que al comparar los resultados del ENV entre dos centros de epilepsia de Europa y Estados Unidos, apreciaron que los pacientes con antecedentes de convulsiones febriles, infección del sistema nervioso central y trauma craneal no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la frecuencia de las convulsiones.

### **5.2.3. Retraso mental**

En nuestra casuística, al comparar los cambios en la frecuencia de las convulsiones entre pacientes con desarrollo normal y retraso mental, no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

En las publicaciones actuales el retraso mental continúa siendo un factor de controversia, ya que existen algunas series [5, 189] en las que se demostró que los pacientes con retraso mental respondían favorablemente a la terapia. En otros trabajos [3, 130, 160] se objetivó que la respuesta a la terapia con el ENV se relaciona con la gravedad del retraso mental, con efectos más positivos en

los pacientes con discapacidades menos graves. Finalmente otros autores no hallaron diferencias al respecto [146].

#### **5.2.4. Tipo de epilepsia y aura epiléptica**

En nuestra muestra no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con epilepsia focal y epilepsia generalizada. El análisis de este factor según otros autores revela resultados contradictorios, ya que mientras Rychlicki y cols. [177] determinan que la epilepsia parcial predice un mejor pronóstico del control de las crisis, Montanvout y cols. [142] asocian el mejor pronóstico a la epilepsia generalizada.

Al comparar la presencia de crisis múltiples, con los pacientes que sólo tenían un tipo de crisis, se objetivó que los casos con crisis múltiples presentaron una tendencia a alcanzar una mayor respuesta que los que tenían un solo tipo de crisis. Este resultado es opuesto al hallado por Rice y Valeriano [171] que encuentran una mayor reducción de crisis en los pacientes con crisis múltiples, que en los pacientes con un solo tipo de crisis.

En cuanto a la presencia de aura, algunos estudios [77, 92] sugieren que predice una respuesta más favorable. En nuestra serie no observamos que esta variable tuviese ninguna influencia en el pronóstico.

#### **5.2.5. Frecuencia basal de crisis**

La definición de la frecuencia basal de las crisis difiere considerablemente entre los distintos estudios.

En nuestra casuística, para estudiar la relación entre respuesta y frecuencia basal de crisis, se clasificó a los pacientes según presentaran una frecuencia mayor o menor que la mediana (20 crisis/mes). Los pacientes con menos de 20 crisis al mes alcanzaron respuesta en forma más temprana y el porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta a los 6 meses era mayor que los que tenían más de 20 crisis al mes, siendo esta asociación estadísticamente significativa.

La influencia de la frecuencia de las crisis en el pronóstico, según las revisiones realizadas al respecto, muestra resultados diversos. Algunos no encontraron una relación clara [42, 146], otros determinaron un mejor

pronóstico asociado al mayor número de crisis [120] y otros a una menor frecuencia de las mismas [197].

Observamos que distintas publicaciones han descrito mejorías notables en el control de las convulsiones en pacientes con crisis basales diarias, como en la esclerosis tuberosa [158], los hamartomas hipotalámicos y el síndrome de Lennox-Gastaut [97].

Sin embargo, Tanganelli y cols. [197] sugieren que el ENV no es aconsejable para pacientes con encefalopatía grave y muy alta frecuencia de las crisis, independientemente del tipo de crisis.

### **5.3. Respuesta según características del vídeo-EEG y resonancia magnética**

#### **5.3.1. Vídeo-EEG**

Se ha intentado predecir la respuesta con la terapia del estimulador vagal en base a la localización del foco epileptógeno, ya fuera en el hemisferio derecho o izquierdo, y en el lóbulo temporal y otros, pero ninguna localización ha logrado establecer un valor predictivo positivo. Las aferencias del nervio vago tienen una amplia distribución cortical y subcortical, lo que podría explicar el hecho de que estas asociaciones sean difíciles de objetivar [89].

En nuestra muestra, al analizar la descarga hemisférica, sólo se apreció una tendencia a mayor respuesta en los pacientes con descarga bilateral, en relación a los de descarga unilateral, sin llegar a ser estas diferencias estadísticamente significativas. Aunque según Tecoma y cols. [200] los pacientes con focos epilépticos independientes en ambos hemisferios pueden tener una menor respuesta al ENV y en otro estudio [102] se encontró que la ausencia de descargas epiléptiformes interictales bilaterales en el EEG se asoció a un mejor pronóstico.

Posteriormente en nuestra serie se compararon entre sí los pacientes con descarga temporal, bitemporal, generalizadas y otras (frontal, parietal, occipital o combinadas) sin encontrarse tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Pero al analizar la presencia de descarga temporal, con o sin participación de otras regiones anatómicas en el origen de las crisis con el resto, se comprobó que estos pacientes alcanzaron respuesta de forma más precoz y en mayor cuantía en comparación con los pacientes sin descarga temporal, siendo este resultado estadísticamente significativo, pudiendo considerarse este factor como un indicador precoz de respuesta.

Al intentar comparar estos resultados con los de la bibliografía, determinamos que las publicaciones al respecto han sido escasas y en las que la descarga temporal se consideraba un factor asociado a un mejor pronóstico son series con bajo número de pacientes. Así, en un estudio de Casazza y cols. [39], se realizó registro de EEG en 12 de 17 pacientes, de los que 5 evidenciaban una participación de la región temporal. De los 17 casos, sólo 4 presentaron una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis, de los cuales en 3 se determinó un origen ictal temporal. A partir de estos resultados, sugieren una mejor respuesta al estimulador vagal en las crisis del lóbulo temporal en comparación con las de origen frontal y frontocentral.

Otras dos publicaciones evaluaron la respuesta del ENV en la epilepsia bitemporal. Alsaadi y cols. [8] de un total de 10 pacientes, el 60% alcanzó un 50% de reducción de las crisis y la reducción media de las crisis fue de 50.5%. Kuba y cols. [116] de una muestra de 8 pacientes, observó una reducción  $\geq 50\%$  de la frecuencia de CPC en 62.5% de los casos y el porcentaje de reducción media de CPC fue de 42.2%.

### **5.3.2. Resonancia magnética**

Los avances actuales en neuroimagen han hecho posible la identificación de anomalías estructurales con un alto grado de precisión y sensibilidad.

La relevancia de las anomalías estructurales queda demostrada por el hecho de que el control postoperatorio de las crisis es significativamente peor en pacientes sin lesiones histopatológicas en el tejido resecado, tanto en cirugía temporal [32, 196] como extra-temporal [191, 225].

En nuestra casuística 17 pacientes (44%) tenían lesión en RM, cobrando importancia este factor en la última revisión, dado que la magnitud de pacientes que respondieron fue mayor en los que presentaban lesión que aquellos que no tenían, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, por lo que podría considerarse este factor un indicador de respuesta tardía.

En concordancia a este hallazgo, Montavont y cols. [142] determinaron en 39 pacientes, una mayor tasa de respuesta en el grupo con lesión en RM que en el grupo con RM normal, sin alcanzar significación estadística.

### **5.3.3. Respuesta según la presencia conjunta de descarga temporal y lesión**

En los pacientes con descarga temporal, el tener lesión en RM incrementa la probabilidad de responder a la terapia en la última revisión casi 4 veces más en comparación con el resto de los pacientes. Esta probabilidad es independiente de la frecuencia de las crisis, que es la otra variable que condiciona una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta de los pacientes.

Teniendo presente que el seguimiento medio es de 39 meses, podemos decir que este plazo es suficiente para considerar la validez de esta asociación.

En función del análisis de las variables epidemiológicas y clínicas, así como las de los exámenes complementarios podemos definir como factores pronósticos predictivos de respuesta:

- La baja frecuencia basal de crisis.
- La descarga temporal en el vídeo-EEG.
- La lesión en RM.

## **5.4. Respuesta en subgrupos**

### **5.4.1. Pacientes tratados con ciclo rápido**

En nuestros pacientes, 9 cambiaron a un régimen de estimulación con ciclo rápido, de los cuales 6 tuvieron una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis y 3 consiguieron una reducción de crisis mayor de 80%. Sólo 2 pacientes no se beneficiaron del régimen de ciclo rápido.

Existen autores como Scherrmann y cols. [187], DeGiorgio y cols. [52] y Ben Menachen y cols. [26] que expresan que el tratamiento con ciclo rápido puede ser efectivo tardíamente en los no respondedores. Al contrario otras series defienden que el ciclo rápido no consigue eficacia a largo plazo [54, 224].

Según estos datos apoyamos que la estimulación con ciclo rápido es un tratamiento efectivo en pacientes que son refractarios al tratamiento estándar con el ENV.

### **5.4.2. Pacientes libres de crisis**

En nuestra casuística los pacientes que en algún momento de su seguimiento consiguieron una reducción del 100% de la frecuencia de las crisis durante por lo menos 6 meses de evolución fueron 6 (16%). La reducción de las crisis se hizo evidente ya desde los 6 meses. En 2 casos durante el seguimiento se cambió a un régimen de tratamiento de ciclo rápido y sólo 2 pacientes (5%) continúan sin crisis.

Al analizar las características de estos 6 pacientes verificamos que todos tenían menos de 20 crisis/mes, 5 de ellos presentaban descarga temporal, aunque en sólo en 2 pacientes se evidenció lesión en RM.

Estos datos confirman el valor de 2 de los 3 factores que se asociaron en nuestra muestra a un mejor pronóstico. Sin embargo, el bajo número de pacientes no nos permite sacar conclusiones definitivas.

Las tasas de pacientes libres de crisis en otras series varían entre el 2% al 9% [26, 54, 187, 213].

### **5.4.3. Pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut**

El número de pacientes con SLG a quienes se implantó el ENV en nuestra muestra fue de 4, de los cuales en 2 se había llevado a cabo una callosotomía y 2 rechazaron esta opción. En 2 casos se obtuvo una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis.

Al verificar la literatura actual, se aprecia que la eficacia del ENV en el SLG no ha sido aclarada. Los resultados parecen contradictorios, ya que en ciertas publicaciones [96, 119, 177, 197] se evidenció una reducción en la frecuencia de crisis, mientras que en otras [130, 160] no se encontró mejoría significativa.

Dado el bajo número de pacientes en este subgrupo no podemos realizar comparaciones con otros trabajos. Pero considerando los graves riesgos asociados a las crisis generalizadas incontroladas, especialmente ante crisis severas como los *drop attacks* y/o frecuencia elevada creemos que la callosotomía es la opción más eficaz, por lo que en este tipo de pacientes realizamos en primer término una callosotomía, y si ésta no es eficaz, implantamos el ENV. Al analizar la bibliografía para determinar las diferencias entre la callosotomía y el ENV, encontramos dos publicaciones al respecto:

- You y cols. [221], señalaron que de los 14 pacientes pediátricos que se sometieron a callosotomía, 64.3% y 35.7% tuvieron una reducción superior al 50% y 75% en la frecuencia de las crisis, respectivamente. En contrapartida de los 10 pacientes a los que se implantó el ENV, el 70% obtuvo una reducción de crisis superior al 50% y 20% superior al 75%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos procedimientos en términos de eficacia final, aunque las complicaciones fueron de mayor gravedad en la callosotomía.

- Nei y cols. [151] compararon los resultados en 53 pacientes con callosotomía y 25 con ENV. Objetivaron una reducción  $\geq 50\%$  de crisis en el 79% en los pacientes con callosotomía y del 40% para aquellos con ENV. Una reducción  $\geq 80\%$  se comprobó en 57% de los pacientes con callosotomía, en comparación con 20% con ENV. Otros nueve pacientes se sometieron a la vez a callosotomía y posteriormente ante el fracaso de esta intervención, al ENV. En 5 no hubo cambios significativos, en 2 las convulsiones fueron más suaves y en los 2 restantes se logró una reducción de crisis  $\geq 80\%$ . Al igual que en el estudio anterior, la tasa de complicaciones para callosotomía fue mayor

## **5.5. Otras variables analizadas**

### **5.5.1. Parámetros de estimulación**

Se analizaron los parámetros de estimulación en las distintas etapas del seguimiento, pero como los pacientes tenían longitudes de tiempo de evolución variables y existían 9 casos que se cambiaron a ciclos rápidos, se obvió dicha información por no aportar datos de interés.

### **5.5.2. Uso del imán**

En nuestra muestra se analizó la utilización del imán, siendo los resultados muy diversos, dado que existían pacientes a los que no les daba tiempo a utilizarlo por la reducción en la duración de las crisis, hasta otros que dado el alto número de crisis que padecían no se recomendó su uso, ya que el mismo podría suponer un daño al nervio vago.

Por estos motivos, sólo fue posible analizar si la presencia de aura en los pacientes tenía influencia en la frecuencia del uso del imán, determinándose que existía una tendencia a la mayor utilización del imán en los pacientes con aura, sin existir diferencias estadísticamente significativas.

Según las distintas series la respuesta a la activación del imán osciló entre el 38% al 59% [26, 117, 148]. En la revisión de Ardesch y cols. [16], más del 50% de los pacientes y cuidadores informaron que la activación del imán había impedido la aparición de una crisis o abortado un ataque. Asimismo en los niños, Patwardhan y cols. [163] demostraron una respuesta al imán del 70%. Otros trabajos muestran resultados similares como Murphy y cols. [146] que de 70 pacientes, 34 afirmaron que podían abortar la crisis y reducir o eliminar el letargo postictal.

### **5.5.3. Coste de la terapia del VNS**

Según la revisión de la bibliografía la terapia con el ENV parece ofrecer una relación coste-beneficio positiva.

Un análisis prospectivo comparativo de las terapias de la epilepsia determinó que la terapia con el ENV tiene una relación costo-efectividad mayor que el tratamiento médico conservador, lo que sugiere que este tratamiento puede



tener ventajas económicas [37]. En otra publicación [29] se estableció que si el coste de la implantación del sistema del ENV, se extendiera a lo largo de 8 años (duración de la batería), sería menor que el utilizar un nuevo FAE durante el mismo tiempo.

Estudios previos han demostrado que tanto la cirugía de la epilepsia y el ENV son rentables y que los costes pueden ser compensados por el ahorro de los costes directos e indirectos durante 2 a 5 años después del procedimiento quirúrgico [108, 125].

Con lo expuesto creemos que el alto coste de la terapia del ENV no implicaría una limitación en su uso, dado que los gastos serían solventados en los años siguientes.

#### **5.5.4. Calidad de vida**

Aunque los resultados de las distintas series bibliográficas sugieren un efecto positivo del ENV en la calidad de vida más allá de los cambios en la frecuencia de las crisis, así como reducción de los síntomas depresivos de forma independiente del efecto antiepiléptico [38, 49, 81, 207], en este trabajo no se evaluó la repercusión del ENV sobre la calidad de vida.

#### **5.5.5. Complicaciones y efectos secundarios**

En nuestra casuística las complicaciones postoperatorias fueron escasas (19%) y de poca trascendencia, salvo un paciente al que se le tuvo que extraer el dispositivo por infección.

Los efectos secundarios asociados al incremento de los parámetros de estimulación, se observaron en 38% de los pacientes. El efecto adverso más frecuente fue la disfonía, que estuvo presente en 76.9% de los pacientes que padecieron efectos secundarios y en 27% del total de pacientes.

Los efectos adversos más frecuentes descritos en la bibliografía con el ENV fueron: disfonía, disnea, incremento de la tos, molestias al tragar y náuseas [139]. Estos se asocian generalmente al incremento de la estimulación en la consulta, donde se pueden modificar la frecuencia, intensidad y duración de la estimulación. Generalmente se resuelven espontáneamente al disminuir los parámetros de estimulación o al conseguir gradualmente la adaptación a los mismos [15].

Esta serie tiene limitaciones dado que es un estudio no controlado. De hecho, la posterior aprobación del ENV en la literatura sufre de la falta de ensayos aleatorios controlados que evalué los resultados a más largo plazo. Sin embargo, desde la aprobación del ENV en el tratamiento de la epilepsia refractaria, no se han vuelto a realizar estudios controlados que permitan evaluar los resultados a largo plazo.

---

# CONCLUSIONES

---



1. Los datos de nuestro estudio muestran que la implantación del estimulador del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia refractaria es eficaz en la reducción del número de crisis, siendo la respuesta precoz y mantenida. La reducción de la frecuencia de las crisis igual o mayor del 50% fue de un 51,4% a los 6 meses y de un 62,2% en la última revisión.
2. No hemos encontrado correlación entre la respuesta y la reducción de fármacos antiepilépticos.
3. Los efectos secundarios de la estimulación vagal se evidenciaron en un 38% de los pacientes. La mayoría se relacionaron con cambios en los parámetros de estimulación y el más frecuente fue la disfonía (27%).
4. Al analizar la frecuencia basal de crisis, hemos objetivado que los pacientes con baja frecuencia (menos de 20 al mes) responden mejor y más rápidamente, por lo que puede considerarse como un factor predictivo de respuesta.
5. La presencia de descarga temporal única o asociada a otras descargas en el vídeo-EEG ha demostrado ser un factor predictivo de respuesta precoz.
6. La existencia de lesión en la resonancia magnética se ha identificado como un indicador de respuesta tardía.
7. Los pacientes con descarga temporal y lesión en la resonancia magnética tienen una probabilidad de respuesta 3,9 veces mayor.



---

# **BIBLIOGRAFÍA**

---





1. Abubakr A, Wambacq I. Long-term outcome of vagus nerve stimulation therapy in patients with refractory epilepsy. *J Clin Neurosci* 2008;15:127-9.
2. Aldenkamp AP, Van de Veerdonk SH, Majoie HJ, et al. Effects of 6 months of treatment with vagus nerve stimulation on behavior in children with Lennox-Gastaut syndrome in an open clinical and nonrandomized study. *Epilepsy Behav* 2001;2:343-50.
3. Aldenkamp AP, Majoie HJM, Berfelo MW, et al. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2002;3:475-9.
4. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, et al. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure* 2006;15:491-503.
5. Ali II, Pirzada NA, Kanjwal Y, et al. Complete heart block with ventricular asystole during left vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:768-71.
6. Air EL, Ghomri YM, Tyagi R, et al. Management of vagal nerve stimulator infections: do they need to be removed? *J Neurosurg Pediatr* 2009;3:73-8.
7. Akman C, Riviello JJ, Madsen JR, et al. Pharyngeal dysesthesia in refractory complex partial epilepsy: New seizure or adverse effect of vagal nerve stimulation? *Epilepsia* 2003;44:855-8.
8. Alsaadi TM, Laxer KD, Barbaro NM, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of bilateral independent temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:954-6.
9. Álvarez LA, Dean P, Jayakar P, et al. Tratamiento de la epilepsia por medio de la estimulación vagal. *Rev Neurol* 1999;29:385-7.
10. Amar AP, Heck CN, Levy ML, et al. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: Rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery* 1998;43:1265-80.
11. Amar AP, DeGiorgio CM, Tarver WB, et al. Longterm multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures: results of the XE5 trial. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;73:104-8.
12. Amar AP, Heck CN, DeGiorgio CM, et al. Experience with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: some questions and answers. *Neurol Med Chir* 1999;39:489-95.
13. Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: Results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery* 2004;55:1086-93.
14. Amark P, Stödberg T, Wallstedt L. Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2007;48:1023-4.
15. Arcos-Algaba A, Rodríguez-Osorio X, Prieto-Gonzalez P, et al. Marcapasos vagal: una alternativa al tratamiento de la epilepsia. *Neurocirugía Contemporánea* 2008;2:1-6.
16. Ardesch JJ, Buschman HP, Wagener-Schimmel LJ, et al. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: A long-term follow-up study. *Seizure* 2007;16:579-85.
17. Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, et al. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 1999;40:1452-4.

18. Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol* 1938;1:405-12.
19. Banzett RB, Guz A, Paydarfar D, et al. Cardiorespiratory variables and sensation during stimulation of the left vagus in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;35:1-11.
20. Barnes A, Duncan R, Chisholm JA, et al. Investigation into the mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy, using <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPET brain images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:301-5.
21. Beckstead R.M, Norgren R. An autoradiographic examination of the central distribution of the trigeminal, facial, glossopharyngeal, and vagus nerve in the monkey. *J Comp Neurol* 1979;184:455-72.
22. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 2000;41:342-51.
23. Benifla M, Rutka JT, Logan W, et al. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at the hospital for sick children. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1018-26.
24. Ben-Menachem E, Manon ER, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;35:616-26.
25. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20:221-7.
26. Ben-Menachem E, Hellstrom K, Waldton C, et al. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999;52:1265-7.
27. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002;1:477-82.
28. Ben-Menachem E, Hellström K, Verstappen D. Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. *Neurology* 2002;24;59:44-7.
29. Ben-Menachem E, French JA. VNS Therapy versus the latest antiepileptic drug. *Epileptic Disord* 2005;7:22-6.
30. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, et al. Predictors of intractable epilepsy in childhood: A case-control study. *Epilepsia* 1996;37:24-30.
31. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Early development of intractable epilepsy in children: A prospective study. *Neurology* 2001;56:1445-52.
32. Berkovic S. F, McIntosh A. M, Kalnins RM et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: An actuarial analysis. *Neurology* 1995;45:1358-63.
33. Binks AP, Paydarfar D, Schachter SC, et al. High strength stimulation of the vagus nerve in awake humans: lack of cardiorespiratory effects. *Respir Physiol* 2001;127:125-33.
34. Blumer D, Davies K, Alexander A, et al. Major psychiatric disorders subsequent to treating epilepsy by vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2001;2:466-72.

35. Boon P, Vonck K, Vandekerckhove T, et al. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy; efficacy and cost-benefit analysis. *Acta Neurochirurgica Wien* 1999;141:447-53.
36. Boon P, Vonck K, De Reuck J, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Seizure* 2001;10:448-55.
37. Boon P, D'Have M, Van Wallenghem P, et al. Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: a prospective assessment. *Epilepsia* 2002;43:96-102.
38. Buoni S, Mariottini A, Pieri S, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain Dev* 2004;26:158-63.
39. Casazza M, Avanzini G, Ferroli P, et al. Vagal nerve stimulation: Relationship between outcome and electroclinical seizure pattern. *Seizure* 2006;15:198-207.
40. Chase MH, Stermann MB, Clemente CD. Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol* 1966;16:36-49.
41. Chase MH, Nakamura Y, Clemente CD, et al. Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Res* 1967;5:236-49.
42. Chavel SM, Westerveld M, Spencer S. Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:302-9.
43. Commission on Classification and Terminology of the International League Against the Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
44. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
45. Corning JL. Carotid compression and brain rest. Anson DF Randolph & Co, New York, 1882.
46. Corning JL. Prolonged instrumental compression of the primitive carotid artery as therapeutic agent. *Medical Record* 1882;21:173-4.
47. Corning JL. Epilepsy: Its clinical manifestations, pathology, and treatment. [Part 2]. *New York Med J* 1887;46:154-8.
48. Corning JL. The endermic use of cocaine in the treatment of certain phases of neuralgia. *Intl J Surg Antiseptics* 1888;1:13-14.
49. Cramer JA, Ben Menachem E, French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001;47:17-25.
50. DeGiorgio C, Handforth A, Schachter S, et al. US EOS Study Group: Multicenter, double blind, controlled trial of vagus nerve stimulation (NCP System) for medically intractable partial-onset seizures: Initial report of the United States EO5 study. *Epilepsia* 1997;38:133.
51. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective longterm study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-200.
52. DeGiorgio CM, Thompson J, Lewis P, et al. VNS US Study Group. Vagus Nerve Stimulation: Analysis of Device Parameters in 154 Patients during the Long-Term XE5 Study. *Epilepsia* 2001;42:1017-20.

53. De Herdt V, Boon P, Vonck K, et al. Are psychotic symptoms related to vagus nerve stimulation in epilepsy patients? *Acta Neurol Belg* 2003;103:170-5.
54. De Herdt V, Boon P, Ceulemans B, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: A Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:261-9.
55. De Herdt V, Puimege L, De Waele J, et al. Increased rat serum corticosterone suggests immunomodulation by stimulation of the vagal nerve. *J Neuroimmunol* 2009;212:102-5.
56. Dell P, Olson R. Thalamic, cortical and cerebellar projections of vagal visceral afferences. *C R Seances Soc Biol Fil* 1951;145:1084-8.
57. Dell P, Olson R. Secondary mesencephalic, diencephalic and amygdalian projections of vagal visceral afferences. *C R Seances Soc Biol Fil* 1951;145:1088-91.
58. Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001;2:46-53.
59. Duncan AG, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:493-500.
60. Engel J. Update on surgical treatment of the epilepsies: Summary of the second international Palm Desert conference on the surgical treatment of the epilepsies. *Neurology* 1993;43:1612-7.
61. Engel J JR. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia* 1998;39:1014-7.
62. Espinosa J, Aiello MT, Naritoku DK. Revision and removal of stimulating electrodes following long-term therapy with the vagus nerve stimulator. *Surgical Neurology* 1999;51:659-64.
63. Fisher RS, Krauss GL, Ramsay E, et al. Assessment of vagus nerve stimulation for epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1997;49:293-7.
64. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
65. Foley J, DuBois F. Quantitative studies of vagus nerve in cat. I. The ratio of sensory and motor studies. *J Comp Neurol* 1937;67:49-67.
66. Forbes RB, Macdonald S, Eljamel S, et al. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure* 2003;12:249-56.
67. Forcadas-Berdusán. Indicaciones y resultados de los tratamientos no farmacológicos de las epilepsias: estimulación vagal, dieta cetógena y rayos gamma. *Rev Neurol* 2002;35:144-50.
68. Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001;42:1148-52.
69. George R, Salinsky M, Kuzniecky R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. 3. Longterm followup on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;35:637-43.
70. George MS, Nahas Z, Bohning DE, et al. Vagus nerve stimulation therapy: a research update. *Neurology* 2002;59:56-61.

71. González-Enríquez J, García-Comas L, Conde-Olesagasti JL. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Informe sobre la cirugía de la epilepsia. *Rev Neurol* 1999;29:680-92.
72. Gowers WR. Epilepsy and other convulsive diseases, their causes, symptoms and treatment. Churchill J & A, London, 1881.
73. Grastyan E, Hasznost T, Lissak K, et al. Activation of the brain stem activating system by vegetative afferents; a preliminary report. *Acta Physiol Hung* 1952;3:103-22.
74. Grupo de Estudio de la Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Ed. Proas Science, Barcelona, 2008.
75. Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM, et al. Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor- $\kappa$ B activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation* 2003;107:1189-94.
76. Hallbook T, Lundgren J, Stjernqvist K, et al. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005;14:504-13.
77. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial onset seizures: a randomized activecontrol trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
78. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, et al. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans. I. EEG effects. *Epilepsia* 1992;33:1013-20.
79. Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, et al. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res* 1992;583:300-3.
80. Harden CL, Pulver MC, Nikolov B, et al. Effect of vagus nerve stimulation on mood in adult epilepsy patients. *Neurology* 1999;52:238.
81. Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy. *Neurology* 2002;59:48-55.
82. Hatton KW, McLarney JT, Pittman T, et al. Vagal Nerve Stimulation: Overview and Implications for Anesthesiologists. *Anesth Analg* 2006;103:1241-9.
83. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71:576-86.
84. Hauser WA. Incidence and prevalence. Engel J and Pedley TA, Lippincott-Raven Editors. *Epilepsy, a comprehensive textbook*. Philadelphia, 1997, pp. 47-48.
85. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology* 2002;59:31-7.
86. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001;16:843-8.
87. Helmers SL, Griesemer DA, Dean JC, et al. Observations on the use of vagus nerve stimulation earlier in the course of pharmacoresistant epilepsy: patients with seizures for six years or less. *Neurologist* 2003;9:160-4.

88. Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, et al. Acute vagus nerve stimulation selectively alters blood flow in somatosensory and limbic cortex and the cerebellum of patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1997;8:144.
89. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002;59:3-14.
90. Henry TH. Vagus nerve stimulation for epilepsy: anatomical, experimental and mechanistic investigations. Schachter SC, Schmidt D. Vagus nerve stimulation. Second Edition. Ed. Martin Dunita. United Kingdom, 2003, pp. 1-31.
91. Hermann BP, Whitman S. Behavioral and personality correlates of epilepsy: a review, methodological critique, and conceptual model. *Psychol Bull* 1984;95:451-97.
92. Holder LK, Wernicke JG, Tarver WB. Treatment of refractory partial seizures: Preliminary results of a controlled study. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1557-71.
93. Holmes MD, Silbergeld DL, Drouhard D, et al. Effect of vagus nerve stimulation on adults with pharmacoresistant generalized epilepsy syndromes. *Seizure* 2004;13:340-5.
94. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, et al. Self-reported mood changes following 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2001;2:334-42.
95. Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, et al. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. *South Med J* 1997;90:484-8.
96. Hosain S, Nikalov B, Harden C, et al. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2000;15:509-12.
97. Hosoi T, Okuma Y, Nomura Y. Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1 $\beta$  expression in the brain and activates HPA axis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:141-7.
98. Huf RL, Mamelak A, Kneedy-Cayem K. Vagus nerve stimulation therapy: 2-year prospective open-label study of 40 subjects with refractory epilepsy and low IQ who are living in long-term care facilities. *Epilepsy Behav* 2005;6:417-23.
99. Hui AC, Lam JM, Wong KS, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: long term efficacy and side-effect. *Chin Med J* 2004;117:58-61.
100. Iriarte J, Urrestarazu E, Lázaro D, et al. Estimulación vagal en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2002;34:511-8.
101. Jacoby A. Epilepsy and the quality of everyday life: findings from a study of people with well-controlled epilepsy. *Soc Sci Med* 1992;34:657-66.
102. Janszky J, Hoppe M, Behne F, et al. Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:384-9.
103. Kalia M, Sullivan M. Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in rat. *J Comp Neurol* 1966;211:530-40.
104. Kamath MV, Upton ARM, Talalla A, et al. Effect of vagal nerve electrostimulation on the power spectrum of heart rate variability in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:235-43.
105. Kawai K, Shimizu H, Maehara T, et al. Outcome of long-term vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurol Med Chir* 2002;42:481-9.

106. Kemeny AA. Surgical technique in vagus nerve stimulation. Schachter SC, Schmidt D. Vagus nerve stimulation. Second Edition. Ed. Martin Dunitz. United Kingdom, 2003, pp. 33-48.
107. Kim W, Clancy RR, Liu GT. Horner syndrome associated with implantation of a vagus nerve stimulator. *Am J Ophthalmol* 2001;131:383-4.
108. King JT, Sperling MR, Justice AC, et al. A cost-effectiveness analysis of anterior temporal lobectomy for intractable temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1997;87:20-2.
109. Kirchner A, Birklein F, Stefan H, et al. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology* 2000;55:1167-71.
110. Ko D, Grafton S, Gott P, et al. PET <sup>15</sup>O cerebral blood flow study of vagus nerve stimulation: progressive changes over time and correlation with efficacy. *Epilepsia* 1998;39:101.
111. Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation, *J Clin Neurophysiol* 2001;18:434-41.
112. Kostov H, Larsson PG, Roste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand* 2007;117:55-8.
113. Kotsopoulos IA, Van Medure T, Kessels FG, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43:1402-9.
114. Kral SE. Stimulating the vagus nerve to treat seizures? Origin of hypothesis, anatomic pathways, and animal studies, in: *Proceedings of the Second Annual Vagus Nerve Stimulation Symposium* 1998;p.20.
115. Kral SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 2001;42:586-9.
116. Kuba R, Brazdil M, Novak Z, et al. Effect of vagal nerve stimulation on patients with bitemporal epilepsy. *Eur J Neurol* 2003;10:91-4.
117. Kuba R, Brázdil M, Kalina M, et al. Vagus nerve stimulation: Longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2009;18:269-74.
118. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
119. Labar D, Nikolov B, Tarver B, et al. Vagus nerve stimulation for symptomatic generalised epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* 1998;39:201-5.
120. Labar D, Murphy J, Tecoma E. E04 VNS Study Group. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. *Neurology* 1999;52:1510-2.
121. Labar D. Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy. *Neurology* 2002;59:38-43.
122. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 2004;13:392-8.
123. Labiner DM, Schwirtz D, Ahern G, et al. Shorter pulse width of vagus nerve stimulation is as effective in reducing seizure frequency as standard stimulation and is better tolerated. *Epilepsia* 1999;40:141.
124. Landré E, Parain D. Vagus nerve stimulation and refractory epilepsy. *Epilepsies* 2008;20:10-7.

125. Langfitt JT. Cost-effectiveness of anterotemporal lobectomy in medically complex partial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:154-63.
126. Lanska DJ, J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology* 2002;58:452-9.
127. Liporace J, Hucko D, Morrow R, et al. Vagal nerve stimulation: adjustments to reduce painful side effects. *Neurology* 2001;57:885-6.
128. Lundgren J, Amark P, Blennow G, et al. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:809-13.
129. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, et al. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox–Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:419-28.
130. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, et al. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005;14:10-8.
131. Malow BA, Edwards JA, Marzec M, et al. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. *Neurology* 2000;55:1450-4.
132. Mastone TB. Vagus nerve stimulation: current concepts. *Neurosurg Focus* 2008;25:1-4.
133. Marengell LB, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002;51:280-7.
134. Marrosu F, Santoni F, Puligheddu M, et al. Increase in 20-50 Hz (gamma frequencies) power spectrum and synchronization after chronic vagal nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2026-36.
135. Marzec M, Edwards J, Sagher O, et al. Effects of vagus nerve stimulation on sleep related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia* 2003;44:930-5.
136. Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 2005;25:82-6.
137. McHugh JC, Singh HW, Phillips J, et al. Outcome Measurement after Vagal Nerve Stimulation Therapy: Proposal of a New Classification. *Epilepsia* 2007;48:375-8.
138. McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 1993;34:918-23.
139. Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy and Depression. *Neurotherapeutics* 2008;5:75-85.
140. Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Refractory Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009;6:228-37.
141. Mondragon S, Lamarche M. Suppression of motor seizures after specific thalamotomy in chronic epileptic monkeys. *Epilepsy Res* 1990;5:137-45.
142. Montavont A, Demarquay G, Ryvlin P, et al. Long-term efficiency of vagus nerve stimulation (VNS) in non-surgical refractory epilepsies in adolescents and adults. *Rev Neurol* 2007;163:1169-77.
143. Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy: The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999;53:1731-5.



144. Morrow JI, Bingham E, Craig JJ, et al. Vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Effect on seizure frequency, severity and quality of life. *Seizure* 2000;9:442-5.
145. Murphy JV. Pediatric VNS Study Group. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy, *J Pediatr* 1999;134:563-6.
146. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, et al. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:560-4.
147. Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O. Current treatments of epilepsy. *Neurology* 2005;64:2-11.
148. Nakken KO, Henriksen O, Roste GK, et al. Vagal nerve stimulation-the Norwegian experience. *Seizure* 2003;12:37-41.
149. Narayanan JT, Watts R, Haddad N, et al. Cerebral Activation during Vagus Nerve Stimulation: A Functional MR Study. *Epilepsia* 2002;43:1509-14.
150. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995;22:53-62.
151. Nei M, O'Connor M, Liporace J, et al. Refractory Generalized Seizures: Response to Corpus Callosotomy and Vagal Nerve Stimulation. *Epilepsia* 2006;47:115-22.
152. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Hijzen C. The Human Central Nervous System. Third edition. Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1983.
153. Odier. Manuel de Médecine Pratique. Geneva, 1811.
154. O'keane V, Dinan TG, Scott L, et al. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. *Biol Psychiatry* 2005;58:963-8.
155. Orozco-Giménez G, Verdejo-García A, Sánchez-Álvarez JC, et al. Neuropsicología clínica en la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2002;35:1116-35.
156. Ortler M, Luef G, Kofler A, et al. Deep Wound Infection After Vagus Nerve Stimulator Implantation: Treatment Without Removal of the Device. *Epilepsia* 2001;42:133-5.
157. Padel Y, Dell P. Bulbar and reticular effects of soporific stimulation of the vago-aortic trunk. *J Physiol* 1965;57:269-70.
158. Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, et al. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001;25:213-6.
159. Parent A. Carpenter's Human Neuroanatomy. Ninth edition. Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
160. Parker AP, Polkey CE, Binnie CD, et al. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999;103:778-82.
161. Parry CH. On the effects of compression of the arteries in various diseases, and particularly in those of the head; with hints towards a new mode of treating nervous disorders. *Mem Med Soc Lond* 1792;3:77-113.
162. Patel NC, Edwards MS. Vagal nerve stimulator pocket infections. *J Pediatr Infect Dis* 2004;23:681-3.

163. Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM, et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000;47:1353-7.
164. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med* 2003;9:125-34.
165. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31:40-3.
166. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;35:627-36.
167. Ren K, Randich A, Gebhart GF. Vagal afferent modulation of a nociceptive reflex in rats: involvement of spinal opioid and monoamine receptors. *Brain Res* 1988;446:285-94.
168. Ren K, Randich A, Gebhart GF. Effects of electrical stimulation of vagal afferents on spinothalamic tract cells in the rat. *Pain* 1991;44:311-9.
169. Renfro JB, Wheless JW. Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy. *Neurology* 2002;59:26-30.
170. Rhoton AL, O'Leary JL, Ferguson JP. The Trigeminal, Facial, Vagal, and Glossopharyngeal Nerves in the Monkey. *Arch Neurol* 1966;14:530-40.
171. Rice JE, Valeriano JP. Vagal nerve stimulation therapy in patients with focal versus multifocal epileptogenic EEG in patterns. *Epilepsia* 2004;45:149.
172. Roizen MF, Fleisher LA. Anesthetic implications of concurrent diseases. Sixth edition. Miller RD Editors. *Miller's anesthesia*. Ed. Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005. pp.1017-49.
173. Ronkainen E, Korpelainen JT, Heikkinen E, et al. Cardiac Autonomic Control in Patients with Refractory Epilepsy before and during Vagus Nerve Stimulation Treatment: A One-Year Follow-up Study. *Epilepsia* 2006;47:556-62.
174. Rossignol E, Lortie A, Thomas T, et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure* 2009;18:34-7.
175. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:347-54.
176. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1990;31:1-6.
177. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, et al. Vagus nerve stimulation: Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 2006;15:483-90.
178. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:713-28.
179. Salinsky MC, Burchiel KJ. Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia* 1993;34:299-304.
180. Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Arch Neurol* 1996;53:1176-80.
181. Sánchez-Álvarez JC, Altuzarra-Corral A, Mecadé-Cerdá JM, et al. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: III.

- Tratamiento antiepiléptico en situaciones especiales. *Rev Neurol* 2005;40:743-50.
182. Saneto RP, Sotero de Menezes MA, Ojemann JG, et al. Vagus Nerve Stimulation for Intractable Seizures in Children. *Pediatr Neurol* 2006;35:323-6.
  183. Saper CB, Loewy AD. Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* 1980;197:291-317.
  184. Saper CB, Kibbe MR, Hurley KM, et al. Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the rat. *Circ Res* 1990;67:1345-54.
  185. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:677-86.
  186. Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval. *Neurology* 2002;59:15-20.
  187. Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, et al. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:408-14.
  188. Schmidt D. Vagus nerve stimulation in the current treatment of epilepsy. Vagus nerve stimulation. Second Edition. Ed. Martin Dunitz, United Kingdom, 2003, pp.123-39.
  189. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* 2009;50:1220-8.
  190. Sherman EM, Connolly MB, Slick DJ, et al. Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 2008;23:991-8.
  191. Shukla G, Bhatia M, Singh VP, et al. Successful selection of patients with intractable extratemporal epilepsy using non-invasive investigations. *Seizure* 2003;12:573-6.
  192. Sirven JI, Sperling M, Naritoku D, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. *Neurology* 2000;54:1179-82.
  193. Sjogren MJ, Hellstrom PT, Jonsson MA, et al. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:972-80.
  194. Smyth MD, Tubbs RS, Bebin EM, et al. Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children. *J Neurosurg* 2003;99:500-3.
  195. Spanaki MV, Allen LS, Mueller WM, et al. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy centre. *Seizure* 2004;13:587-90.
  196. Spencer SS. Long-term outcome after epilepsy surgery. *Epilepsia* 1996;37:807-13.
  197. Tanganelli P, Ferrero S, Colotto P, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Evaluation of long-term outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;105:9-13.
  198. Tatum WO, Moore DB, Stecker MM, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999;52:1267-9.
  199. Taylor J. Selected writings of John Hughlings Jackson. Basic Books. Vol 1. New York, 1958.

200. Tecoma ES, Iragui VJ. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: What have we learned? *Epilepsy Behav* 2006;8:127-36.
201. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-9.
202. Trimble MR, Dodson WE. *Epilepsy and quality of life*. Ed. Raven Press, New York, 1994.
203. Turak B, Roux FX. Chronic therapeutic stimulation of the vagal nerve for epilepsy: surgical considerations. *Epilepsies* 2008;20:18-31.
204. Uthman BM, Wilder BJ, Hammond EJ, et al. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1990;31:44-50.
205. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 1993;43:1338-45.
206. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients, a 12-year observation. *Neurology* 2004;63:1124-6.
207. Valencia I, Holder DL, Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epilepsy: a review. *Pediatr Neurol* 2001;25:368-76.
208. Vagus Nerve Stimulation Study Group: A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224-30.
209. Van Laere K, Vonck K, Boon P, et al. Perfusion SPECT Changes After Acute and Chronic Vagus Nerve Stimulation in Relation to Prestimulus Condition and Long-Term Clinical Efficacy. *J Nucl Med* 2002;43:733-44.
210. Villanueva V, Peral E, Albisua J, et al. Factores pronósticos en la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *Neurología* 2004;19:92-8.
211. VNS therapy pulse model 102 generator and VNS therapy pulse duo model 102R generator cyberonics physician's manual. Houston TX; Cyberonics, Inc. 2006.
212. Vonck K, Boon B, D'Havé M, et al. Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Seizure* 1999;8:328-34.
213. Vonck K, Thadani V, Gilbert K, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a transatlantic experience. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:283-9.
214. Vonck K, De Herdt V, Bosman T, et al. Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study. *Seizure* 2008;17:699-706.
215. Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 2002;59:21-5.
216. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.
217. Wilder BJ. Summary and conclusions. *Epilepsia* 1990;31:60.
218. Wilder BJ, Uthman BM, Hammond EJ. Vagal stimulation for control of complex partial seizures in medically refractory epileptic patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:108-15.
219. Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990;31:7-19.
220. You SJ, Kang HC, Kim HD, et al. Vagus Nerve Stimulation in Intractable Childhood Epilepsy: a Korean Multicenter Experience. *J Korean Med Sci* 2007;22:442-5.

221. You SJ, Kang HC, Ko TS, et al. Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008;30:195-9.
222. Zabara J. Time course of seizure control to brief repetitive stimuli, *Epilepsia* 1985;26:518.
223. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:162.
224. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952;4:357-61.
225. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, et al. Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia* 1996;37:1072-80.